

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada sin hipertrofia ventricular izquierda.

PRESENTADA POR:

Ana Devesa Arbiol

Licenciada en Medicina y Cirugía
Especialista en Cardiología

Directores:

Álvaro Aceña Navarro
Borja Ibáñez Cabeza

Madrid, 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada sin hipertrofia ventricular izquierda.

PRESENTADA POR:

Ana Devesa Arbiol

Licenciada en Medicina y Cirugía
Especialista en Cardiología

Directores:

Álvaro Aceña Navarro
Borja Ibáñez Cabeza

TÍTULO:

Prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada sin hipertrofia ventricular izquierda.

DOCTORANDO:

Ana Devesa Arbiol

LUGAR DE PRESENTACIÓN:

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

DIRECTORES:

Dr. Álvaro Aceña Navarro

Dr. Borja Ibáñez Cabeza

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, no puedo sino agradecer al Dr. Ibáñez el haberme permitido formar parte del gran proyecto que lidera y haberme transmitido su pasión por la investigación. Es un placer poder trabajar de cerca con un gran profesional de la medicina, de la investigación y con una gran persona que apuesta por los que empezamos con ilusión por seguir su camino. Para mí eres una inspiración y siempre te estaré agradecida, Borja.

Creo que gran parte de este texto debe ir dirigido al Dr. Aceña, por su apoyo y su trabajo incansable día tras día. Álvaro, te admiro enormemente como cardiólogo y como persona. Sin tu gran apoyo esta tesis no habría sido posible. Gracias infinitas.

Tengo que agradecer al Dr. Tuñón su apoyo a la investigación en la Fundación Jiménez Díaz, sin la cual los médicos jóvenes no podríamos conocer esta parte de la medicina que tanto nos puede aportar. Gracias a la Dra. Gómez, la Dra. Cambor y la Dra. Pello, por su apoyo en todos los momentos del camino. También a la Dra. Lapeña, por sus esfuerzos para sacar el trabajo adelante.

Quiero dedicar esta tesis a mis padres, por su paciencia infinita conmigo. Gracias a vosotros cumplí mi sueño de ser primero médico y después cardiólogo. Sin vosotros no estaría donde estoy, gracias, por tanto. También a mi hermana, que además comparte, al menos gran parte, de la vocación.

A mi abuelo, que allí donde estés serás el más orgulloso del mundo. Y a mis dos abuelas, por supuesto.

Por último, a ti Joel, por tu apoyo incondicional, por las horas dedicadas, por estar ahí todos y cada uno de los días, por hacerme feliz.

RESUMEN

Prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada sin hipertrofia ventricular izquierda.

Introducción

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) es una entidad que engloba un grupo heterogéneo de enfermedades, cuya prevalencia es alta y, debido al envejecimiento de la población, va a aumentar en los siguientes años. Los tratamientos actuales no han demostrado beneficios en esta entidad, y la identificación de la etiología puede ser útil para un mejor manejo de estos pacientes.

La amiloidosis cardiaca es una de las enfermedades incluidas dentro del grupo de la ICFEP. Los dos subtipos principales son la amiloidosis primaria (AL) y la amiloidosis por transtiretina (ATTR). La ATTR, es considerada actualmente como la forma más prevalente de amiloidosis, y está presente hasta en un 13% de los pacientes con ICFEP e hipertrofia ventricular izquierda (>12mm). La ATTR tiene dos formas principales, una forma hereditaria y otra esporádica (o *wild type*). Recientemente se han descrito criterios no invasivos para el diagnóstico de la ATTR mediante gammagrafía con derivados del tecnecio, lo que ha permitido aumentar la proporción de pacientes diagnosticados de esta enfermedad. Además de las medidas generales de tratamiento, existen actualmente terapias dirigidas al tratamiento de la ATTR; entre ellas, el Tafamidis, un fármaco estabilizador del tetrámero de la transtiretina, ha demostrado una reducción de la mortalidad en estos pacientes. El diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtiretina como causa de la ICFEP es por tanto fundamental ya que puede implicar un cambio en el tratamiento y por tanto del pronóstico de estos pacientes.

La evolución natural de la amiloidosis cardiaca empieza por un depósito de material amiloide en el miocardio y en estadios posteriores es cuando se produce la hipertrofia ventricular. Es por ello por lo que hipotetizamos que, con las técnicas de imagen actuales, podría

detectarse esta afectación cardíaca incluso antes que en la fase de hipertrofia. Cuanto antes se detecte la enfermedad, más impacto beneficioso tendrán los posibles tratamientos específicos identificados recientemente. En este sentido, nos planteamos estudiar la prevalencia de amiloidosis cardíaca por transtiretina en pacientes con ICfEP que todavía no presentan hipertrofia ventricular izquierda significativa.

Objetivos

Conocer la prevalencia de amiloidosis cardíaca por transtiretina en pacientes con ICfEP y sin hipertrofia ventricular significativa medida por ecocardiografía.

Métodos

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, de un solo centro. Se incluyeron pacientes ingresados en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz con diagnóstico de insuficiencia cardíaca, con fracción de eyección $\geq 50\%$ y espesores ventriculares $< 12\text{mm}$ por ecocardiograma. Se excluyeron pacientes con alguna cardiopatía conocida que justificara la insuficiencia cardíaca, con la excepción de la estenosis aórtica severa, dada la frecuente coexistencia de amiloidosis cardíaca en estos pacientes. Los pacientes incluidos se sometieron a una analítica de sangre que incluía perfil completo para descartar componente monoclonal en sangre (proteinograma en suero, detección de cadenas ligeras en sangre y orina, inmunofijación en sangre y orina). A continuación, se les realizó una gammagrafía con $^{99}\text{Tc-DPD}$. El diagnóstico de ATTR se realizó mediante los criterios establecidos de diagnóstico no invasivo. Aquellos pacientes con diagnóstico de ATTR se sometieron a secuenciación completa del gen de la transtiretina. Se realizó un seguimiento clínico posterior máximo de dos años, con los objetivos clínicos predefinidos de mortalidad, reingreso por insuficiencia cardíaca y el compuesto de estos dos.

Resultados

Desde julio de 2017 a enero de 2020 se incluyeron 126 pacientes, de entre los cuales 63 completaron el estudio con gammagrafía. Entre los pacientes con estudio gammagráfico, 3

presentaron captación miocárdica en la gammagrafía y cumplían criterios para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtiretina, siendo la prevalencia del 4,8%. En los tres casos se descartó el componente familiar (genético) de la enfermedad.

La mediana de seguimiento fue de 347 días, con una tasa de mortalidad del 16,6%, de reingreso por insuficiencia cardiaca del 25,4% y del compuesto de los dos primeros del 33,3%. En el análisis multivariado, la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) se asoció con menor mortalidad y menor reingreso por insuficiencia cardiaca, mostrando una tendencia a reducir el objetivo clínico combinado.

Conclusiones

La prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y sin hipertrofia ventricular izquierda significativa fue del 4,8%. El diagnóstico precoz, antes de que aparezca la hipertrofia ventricular significativa, es crucial ya que el único tratamiento que ha demostrado una reducción de la mortalidad en esta enfermedad, Tafamidis, es más eficaz en estadios más tempranos pues evita el depósito adicional de material amiloide.

En esta población homogénea, con criterios muy definidos, de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, los IECAS demostraron una reducción de la mortalidad y de la tasa de reingresos por insuficiencia cardiaca.

SUMMARY

Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction and no significant left ventricular hypertrophy.

Introduction

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is an entity that includes a heterogeneous group of diseases. Its prevalence is high and, due to the aging of the population, it is going to increase in the next years. Current treatments have shown no benefits in HFpEF, and the etiological diagnosis could be useful for a better management of these patients.

Cardiac amyloidosis is an entity that is usually included within the causes of HFpEF. The two main types are light-chain amyloidosis (AL) and transthyretin amyloidosis (TTRA). TTRA is currently considered the most prevalent form of amyloidosis, and it is present in 13% of patients with HFpEF and left ventricular hypertrophy (>12mm). Two forms of TTRA have been described, a hereditary and a sporadic (or wild-type) form. Non-invasive diagnostic criteria have been recently defined, which include the use of scintigraphy with technetium-derivatives. These new criteria have allowed an increase in the proportion of patients that are diagnosed of TTRA. Apart from general strategies, there are specific treatments for TTRA; among them, Tafamidis, a tetramer stabilizer, has shown to decrease mortality in these patients. Therefore, it is of high importance to diagnose TTRA as a cause of HFpEF, since it may lead to a change in treatment, and in the prognosis of these patients.

The natural evolution of cardiac amyloidosis begins with the deposit of amyloid material in the myocardium and it is in later stages when ventricular hypertrophy ensues. Because of this, we hypothesized that with current imaging techniques, this cardiac involvement could be detected before the hypertrophy phase. The earlier the disease is detected, the higher the beneficial impact of the newly identified specific treatments. In this

sense, we wanted to study the prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with HFpEF in an early stage without significant left ventricular hypertrophy.

Objectives

To know the prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in HFpEF patients without significant left ventricular hypertrophy, as measured by echocardiography.

Methods

We present an observational, prospective, unicenter study. Patients that were hospitalized in Fundación Jiménez Díaz University Hospital with a diagnosis of heart failure, with left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$ and left ventricular wall thickness $< 12\text{mm}$ were included. Patients with a specific cardiac disease that could explain the diagnosis of heart failure were excluded, except for those with severe aortic stenosis, because of the frequent coexistence of cardiac amyloidosis in these patients. When included, patients underwent a complete work-up to rule out a monoclonal peak (serum proteinogram, serum and urine free light-chain detection, and serum and urine immunofixation). A scintigraphy with $^{99}\text{Tc-DPD}$ was performed. TTRA diagnosis was based in established non-invasive diagnostic criteria. Patients that were diagnosed of TTRA underwent complete transthyretin gene sequencing. A maximum 2-year clinical follow-up was performed, with predetermined clinical endpoints of mortality, rehospitalization for heart failure and a combined endpoint of the previous.

Results

From July 2017 to January 2020, 126 patients were included.; of which, 63 completed the study including scintigraphy. Among patients with scintigraphy, 3 had myocardial radiotracer uptake in scintigraphy, and fulfilled criteria for transthyretin cardiac amyloidosis, with a prevalence of 4.8%. The familial (hereditary) component of the disease was discarded in the three cases.

Median follow-up was 347 days, and the rates of mortality, rehospitalization for heart failure and the combined endpoint were 16.6%, 25.4% and 33.3%, respectively. In a

multivariate analysis, treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors was associated with lower rates of mortality and rehospitalization for heart failure and showed a trend towards a decrease in the rates of the combined endpoint.

Conclusions

Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction and no significant left ventricular hypertrophy was 4.8%. An early diagnosis (before significant left ventricular hypertrophy ensues) is of high importance since the only treatment related to a decrease in mortality rates, Tafamidis, is more effective in early stages as it avoids the additional deposition of amyloid material.

In this homogeneous, well-defined population with heart failure with preserved ejection fraction, therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors showed a reduction in mortality and rehospitalization for heart failure rates.

ABREVIATURAS

- AA= amiloidosis secundaria
- AC= amiloidosis cardiaca
- ACA= antagonistas del calcio
- AINE= Antiinflamatorio no esteroideo
- AL = amiloidosis primaria (cadenas ligeras)
- ANP= péptico natriurético atrial
- ARA II= antagonistas del receptor de la angiotensina II
- ARM= antagonista del recepto mineralocorticoide
- ATTR= amiloidosis por transtiretina
- ATTRh= amiloidosis por transtiretina hereditaria
- ATTRwt= amiloidosis por transtiretina “wild type”
- BB= betabloqueantes
- BNP= péptido natriurético cerebral
- DAI= Desfibrilador automático implantable
- EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- FA= Fibrilación auricular
- FAP= *Familial Amyloid Polyneuropathies* (Polineuropatías Amiloideas Familiares)
- FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- FJD= Fundación Jiménez Díaz
- FG= Filtrado glomerular
- FJD= Fundación Jiménez Díaz
- GMSI= gammapatía monoclonal de significado incierto
- HVI= hipertrofia ventricular izquierda
- IC= Insuficiencia cardiaca

- ICFEP= Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
- ICFER= Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
- IECAS= inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina
- NT-proBNP= porción N-terminal del péptido natriurético cerebral
- NYHA= New York Heart Association
- OAS= oligonucleótidos antisentido
- RMC= Resonancia magnética cardiaca
- SAP= Amiloide sérico P
- siRNA= ARN de interferencia
- Tc-DPD= ^{99}Tc - ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico
- Tc-PYP= $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pirofosfato
- Tc- HMDP= $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonato de hidroximetileno
- TnI= Troponina I
- TnT= Troponina T
- VD= Ventrículo derecho
- VI = Ventrículo izquierdo

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|---|------------|
| - RESUMEN..... | 8 |
| - SUMMARY..... | 11 |
| - ABREVIATURAS..... | 14 |
| - ÍNDICE DE CONTENIDOS..... | 16 |
| - ÍNDICE DE TABLAS..... | 18 |
| - ÍNDICE DE FIGURAS..... | 19 |
| - INTRODUCCIÓN..... | 21 |
| Insuficiencia cardiaca con Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo Conservada | |
| 1. Epidemiología..... | 21 |
| 2. Mecanismos fisiopatológicos..... | 23 |
| 3. Pruebas complementarias..... | 24 |
| 4. Opciones terapéuticas..... | 25 |
| Amiloidosis | |
| 1. Mecanismos básicos..... | 27 |
| 2. Manifestaciones clínicas..... | 32 |
| 3. Diagnóstico..... | 34 |
| 4. Identificación del subtipo de amiloide..... | 44 |
| 5. Estudio genético..... | 50 |
| 6. Amiloidosis por transtiretina hereditaria (ATTRh)..... | 51 |
| 7. Amiloidosis por transtiretina esporádica (no hereditaria) (ATTRwt)..... | 63 |
| 8. Pronóstico..... | 64 |
| 9. Enfoque terapéutico..... | 70 |
| Recapitulación..... | 80 |
| - HIPÓTESIS..... | 82 |
| - OBJETIVOS..... | 83 |
| - MÉTODOS..... | 84 |
| 1. Diseño del estudio..... | 84 |
| 2. Población del estudio..... | 84 |
| 3. Criterios de inclusión..... | 84 |
| 4. Criterios de exclusión..... | 85 |
| 5. Pruebas diagnósticas realizadas..... | 86 |
| 6. Bases de datos..... | 87 |
| 7. Variables recogidas..... | 88 |
| 8. Seguimiento..... | 91 |
| 9. Análisis estadístico..... | 91 |
| 10. Gestión de los datos..... | 92 |
| - RESULTADOS..... | 93 |
| 1. Población del estudio..... | 93 |
| 2. Prevalencia de amiloidosis por transtiretina..... | 100 |
| 3. Seguimiento clínico..... | 104 |
| - DISCUSIÓN..... | 122 |

| | |
|---|------------|
| 1. Prevalencia de amiloidosis por transtiretina en pacientes con ICfEP y sin hipertrofia ventricular izquierda..... | 122 |
| 2. Importancia del diagnóstico precoz de la amiloidosis cardiaca por transtiretina..... | 122 |
| 3. Implicación en el manejo de la ICfEP..... | 125 |
| 4. Identificación de afectación cardiaca por ATTR en fases previas a la hipertrofia ventricular izquierda significativa (red flags) | 127 |
| 5. Eventos..... | 128 |
| 6. Limitaciones..... | 131 |
| - CONCLUSIONES..... | 133 |
| - REFERENCIAS..... | 134 |
| - ANEXO I: Consentimiento informado para participar en el estudio..... | 155 |
| - ANEXO II: Publicaciones a las que ha dado lugar esta tesis..... | 162 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|-----|
| Tabla 1. Principales mutaciones descritas en ATTRh..... | 60 |
| Tabla 2. Características basales de la población total..... | 95 |
| Tabla 3. Características de la población según la realización de estudio con gammagrafía..... | 97 |
| Tabla 4. Características de la población según gammagrafía negativa o positiva..... | 99 |
| Tabla 5. Características de los pacientes con gammagrafía positiva..... | 102 |
| Tabla 6. Características de la población según la mortalidad a dos años..... | 106 |
| Tabla 7. Características de la población según tratamiento con IECAs..... | 107 |
| Tabla 8. Análisis univariado y multivariado para la mortalidad a dos años..... | 109 |
| Tabla 9. Características de la población según ingreso por IC a dos años..... | 112 |
| Tabla 10. Análisis univariado y multivariado para reingreso por IC a dos años..... | 114 |
| Tabla 11. Características de la población según el objetivo combinado (muerte o reingreso por IC) a dos años..... | 118 |
| Tabla 12. Análisis univariado y multivariado para el objetivo combinado (muerte o reingreso por IC) a los dos años..... | 120 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| • Figura 1. Gastos médicos directos e indirectos en insuficiencia cardiaca proyectados en los próximos años..... | 22 |
| • Figura 2. Modelo tradicional y modelo emergente en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca..... | 24 |
| • Figura 3. Diferentes tipos de proteínas que pueden producir depósitos amiloides..... | 28 |
| • Figura 4. Fisiopatología de la amiloidosis por transtiretina..... | 31 |
| • Figura 5. ECG en paciente con ATTR..... | 35 |
| • Figura 6. Evolución de los biomarcadores con el avance de la enfermedad miocárdica..... | 36 |
| • Figura 7. Hipertrofia ventricular en amiloidosis cardiaca. | 37 |
| • Figura 8. Características ecocardiográficas típicas de la amiloidosis cardiaca..... | 38 |
| • Figura 9. Pérdida de la función auricular y disfunción diastólica en la amiloidosis cardiaca..... | 39 |
| • Figura 10. Strain auricular y doppler transmitral en amiloidosis cardiaca..... | 40 |
| • Figura 11. Imagen de strain en paciente con amiloidosis cardiaca con fracción de eyección normal. | 41 |
| • Figura 12. Resonancia magnética cardiaca en amiloidosis. | 43 |
| • Figura 13. Captación de gadolinio con patrón subendocárdico en amiloidosis, sin seguir una distribución que sugiera un origen coronario (isquémico)..... | 43 |
| • Figura 14. Utilidad de los mapas paramétricos en el diagnóstico de amiloidosis cardiaca. | 44 |
| • Figura 15. Biopsia endomiocárdica..... | 46 |
| • Figura 16. Gammagrafía con 99 Tc-DPD. | 49 |

| | |
|--|-----|
| • Figura 17. Algoritmo diagnóstico de ATTR. | 51 |
| • Figura 18. Principales mutaciones conocidas en amiloidosis por transtiretina y su expresión fenotípica más frecuente..... | 53 |
| • Figura 19. Estadiaje de amiloidosis AL. | 68 |
| • Figura 20. Sistema de estadiaje de ATTR. | 69 |
| • Figura 21. Supervivencia según estadios de ATTR. | 70 |
| • Figura 22. Dianas de tratamiento en la ATTR. | 73 |
| • Figura 23. Evolución de la amiloidosis cardiaca por transtiretina..... | 81 |
| • Figura 24. Proceso de reclutamiento e inclusión. | 93 |
| • Figura 25. Paciente positivo 1. | 103 |
| • Figura 26. Paciente positivo 2. | 103 |
| • Figura 27. Paciente positivo 3. | 104 |
| • Figura 28. Kaplan Meier: supervivencia a dos años según la toma de IECAS/ARA II.... | 110 |
| • Figura 29. Kaplan Meier: supervivencia a dos años según la presencia de péptidos natriuréticos elevados por encima de la mediana..... | 111 |
| • Figura 30. Kaplan Meier: Reingreso por IC a dos años según la toma de IECAS / ARA II..... | 115 |
| • Figura 31. Kaplan Meier: Reingreso por IC a dos años según la presencia de GMSI.... | 116 |
| • Figura 32. Kaplan Meier: reingreso por IC a dos años según la presencia de estenosis aórtica severa. | 116 |
| • Figura 33. Kaplan Meier: Objetivo combinado a dos años según la toma de IECAS.... | 121 |
| • Figura 34. Curvas de supervivencia en pacientes con ATTR en tratamiento con Tafamidis versus placebo. Estudio ATTR-ACT. | 124 |

INTRODUCCIÓN

Insuficiencia cardiaca con Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo conservada

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome caracterizado por síntomas y signos típicos (disnea, edemas...) causados por anomalías en la estructura y/o la función cardiaca, dando lugar a un gasto cardiaco reducido y/o un aumento de presiones intracardiacas en reposo o durante el esfuerzo.

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento de IC (ESC Guidelines) de 2016 clasifican la IC en función de la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en IC con fracción de eyección preservada (FEVI>50%), rango medio (FEVI 40-49%) o deprimida (FEVI <40%) (1).

1. Epidemiología

La IC tiene una prevalencia del 1-2% de la población y de más del 10% entre las personas mayores de 70 años (2,3). La proporción de pacientes con IC con función sistólica preservada (ICFEP) se estima entre el 22-73% y es una enfermedad cuya prevalencia va en aumento en los últimos años, suponiendo uno de los principales gastos para los sistemas sanitarios (4) (**Figura 1**).

INTRODUCCIÓN

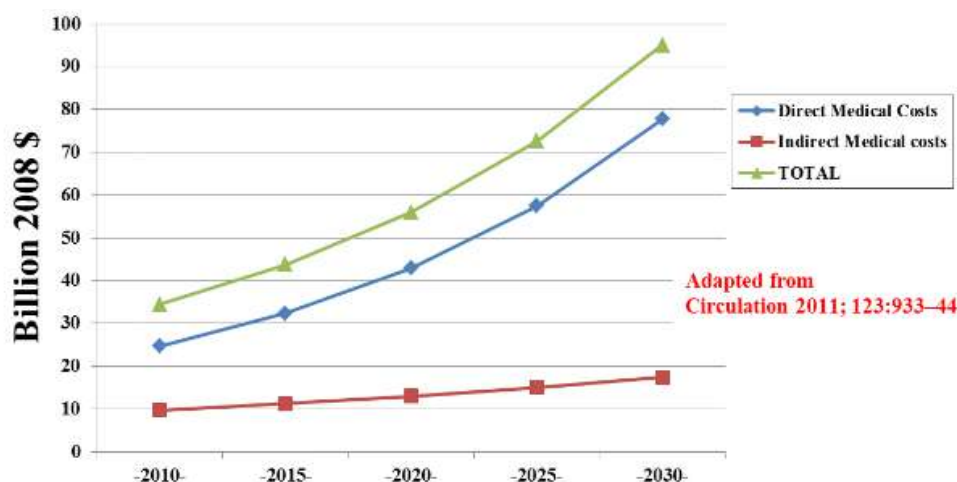


Figura 1: Gastos médicos directos e indirectos en insuficiencia cardiaca proyectados en los próximos años(4).

La definición de ICfEP de acuerdo con las guías europeas (1), se define como la presencia de FEVI \geq 50% con niveles elevados péptidos natriuréticos (péptido natriurético cerebral [BNP] >100pg/ml y/o porción N-terminal del péptido natriurético cerebral [NT-proBNP] >300pg/ml en contexto agudo) y al menos un criterio adicional, como la presencia de alteración estructural significativa (hipertrofia ventricular izquierda – [HVI] y/o dilatación de aurícula izquierda). Un algoritmo diagnóstico reciente sugiere además algunos criterios funcionales, morfológicos y relacionados con biomarcadores para un diagnóstico más preciso de ICfEP (5).

La mayoría de los esfuerzos terapéuticos se centran en la IC con fracción de eyección reducida (ICFER), ya que es para esta para la que existen tratamientos que han demostrado una reducción de la mortalidad. La ICfEP sin embargo, es una entidad que agrupa múltiples enfermedades, por lo que en muchas ocasiones supone un reto diagnóstico para el clínico. Además, los tratamientos estudiados hasta ahora no han tenido resultados en cuanto a mejoría de la supervivencia.

Los pacientes con ICfEP tienen una mortalidad y unas tasas de hospitalización similares a los pacientes con ICFER en los estudios observacionales (6); sin embargo en ensayos clínicos, los resultados son mejores en ICfEP (7). En comparación con la ICFER, la causa de hospitalización y muerte en pacientes con ICfEP se asocia más a causas no cardiovasculares (1).

2. Mecanismos fisiopatológicos

La evolución epidemiológica es hacia un predominio de la IC-FEP por lo que una mejor caracterización fenotípica de los diferentes subtipos podría ayudar a mejorar el diagnóstico y el tratamiento de esta entidad. Varias enfermedades pueden desencadenar la IC-FEP y probablemente tendrían mecanismos en común. Existe un modelo tradicional para explicar los mecanismos de la IC-FEP. Estos mecanismos incluirían la hipertensión arterial sistémica y la disfunción vascular, que llevan a una hipertrofia ventricular izquierda (HVI), con fibrosis y disfunción diastólica. Esto produciría un aumento de la presión en la aurícula izquierda con la consecuente disfunción sistólica y diastólica, que serían precursores de hipertensión pulmonar, así como de fibrilación auricular (FA). Todo esto acabaría llevando a la disfunción asociada del ventrículo derecho (VD) (8). Los nuevos modelos que se proponen en la actualidad dan una mayor importancia al papel de la inflamación; una situación proinflamatoria se asociaría con una inflamación sistémica del endotelio del sistema microvascular. Esto conduciría a un aumento del estrés oxidativo y una reducción del sistema óxido nítrico y GMP cíclico, que conllevarían una reducción de la elasticidad miocárdica y a una hipertrofia de los miocitos. El estado proinflamatorio también afecta al músculo produciendo fibrosis y disfunción microvascular. Todo esto terminaría produciendo un remodelado ventricular, con una reducción de la reserva de flujo coronario (8) (**Figura 2**).

INTRODUCCIÓN

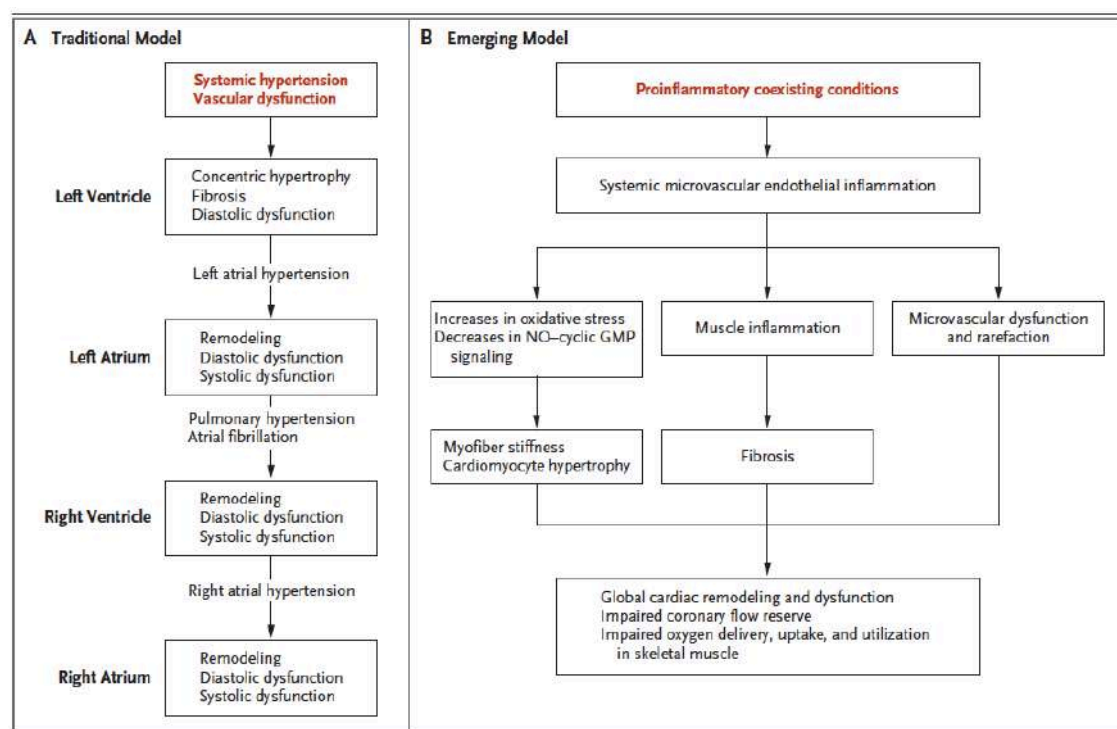


Figura 2. Modelo tradicional y modelo emergente en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Obtenido de referencia (8).

3. Pruebas complementarias

Los pacientes con IC-FEP suelen ser pacientes de mayor edad y con múltiples comorbilidades, lo que puede dificultar el diagnóstico. En muchas ocasiones se requieren pruebas complementarias para probar el diagnóstico de IC.

La ecocardiografía puede dar datos de alteraciones cardíacas estructurales que apoyarían el diagnóstico de IC-FEP. Son frecuentes la HVI y la disfunción diastólica. La dilatación auricular, la hipertensión pulmonar y la disfunción de VD son datos que pueden acompañar la IC-FEP.

En cuanto a biomarcadores, los péptidos natriuréticos pueden estar elevados en IC-FEP, pero sin embargo los valores suelen ser menores que en IC-FER. En un estudio publicado en *American Journal of Cardiology* en 2012, demostró que solo un 29% de los pacientes con IC-FEP presentaban un BNP elevado. Por tanto, valores normales de péptidos natriuréticos no excluyen el diagnóstico de IC-FEP (9).

INTRODUCCIÓN

Aparte del ecocardiograma para el diagnóstico inicial, pruebas de imagen como la resonancia magnética cardíaca (RMC) nos pueden aportar información, como en el caso de enfermedades infiltrativas como la amiloidosis. En esta última, la gammagrafía con derivados del tecnecio también estaría indicada para confirmar el diagnóstico (en particular en la amiloidosis por transtiretina).

4. Opciones terapéuticas

Como hemos comentado, hasta el momento no hay tratamientos que hayan mostrado una mejora en la supervivencia en pacientes con ICFEP (1). Por ello actualmente el manejo es sintomático y, si se conoce, adaptado a la causa de IC en cada paciente. En líneas generales incluye el manejo de la sobrecarga hídrica y el tratamiento de las comorbilidades que se asocian.

En cuanto a los fármacos que se emplean habitualmente en ICFEP, las evidencias son escasas para la ICFEP. No se ha podido demostrar un claro beneficio del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA II), antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) o betabloqueantes (BB). Tampoco la digoxina ha demostrado efectos beneficiosos. En cuanto al manejo de la sobrecarga hídrica, el tratamiento con diuréticos del asa es de elección, con posibilidad de asociar tiazidas.

El tratamiento de las comorbilidades tiene especial importancia en los pacientes con ICFEP, ya que como se ha comentado las causas principales de hospitalización y mortalidad en estos pacientes son las no cardiovasculares. El tratamiento de las comorbilidades que se asocian a la ICFEP puede permitir un mejor control de la enfermedad y prevenir las descompensaciones. La hipertensión arterial es un factor que asocian muchas veces estos pacientes y que puede ser motivo de descompensación de la IC. Un buen control tensional podrá evitar las descompensaciones y favorecerá un mejor manejo de la sobrecarga hídrica. En este caso, los diuréticos como tratamiento antihipertensivo juegan un papel importante en pacientes con

INTRODUCCIÓN

ICFEP. Los cambios en las necesidades de antihipertensivos pueden indicar un cambio en la evolución de la enfermedad del paciente, ya sea un peor control con cifras tensionales más altas, o como ocurre en la amiloidosis por transtiretina, una tendencia a cifras tensionales más bajas que obligan a retirar parte de los tratamientos antihipertensivos cuando la enfermedad avanza.

Otros factores de riesgo cardiovascular como las dislipemias deben seguir un control estricto según las recomendaciones de la ESC (10) para prevenir eventos cardiovasculares en estos pacientes. En pacientes diabéticos con ICFEP, el fármaco de primera línea debe ser la metformina (11). Estudios recientes han demostrado el beneficio de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (SGLT2) como la empagliflozina (12), canagliflozina (13) y dapagliflozina (14), con un beneficio común en la reducción de los ingresos por IC.

No hay datos claros sobre revascularización coronaria en pacientes con ICFEP. Las últimas guías de revascularización miocárdica (15) hacen referencia a la ICFEP. Los datos de que disponemos en ICFEP son pocos y limitados a estudios observacionales como el publicado en *American Journal of Cardiology* en 2014, que asociaba la revascularización completa con menor deterioro de la fracción de eyección y menor mortalidad en pacientes con ICFEP (16). Asimismo, debemos plantear la revascularización cuando estos pacientes presenten síntomas de angina, o cuando tengamos sospecha de que parte de la clínica de disnea podría tratarse de un equivalente anginoso.

La FA es otra de las grandes entidades que se asocian a la ICFEP. La anticoagulación la basaremos en las escalas de riesgo como el CHA₂DS₂- VASc, que suelen ser generalmente altos en este tipo de población de pacientes. Si tienen indicación de anticoagulación esta debe implementarse ya que es la única que tiene impacto en la supervivencia. En general, en pacientes con mucha comorbilidad y de edad avanzada, se suele optar por estrategias de control de frecuencia. Si bien, es importante un buen manejo de la frecuencia cardíaca ya que frecuencias altas o bajas pueden dar lugar a descompensaciones de IC en estos pacientes con ventrículos poco distensibles y presiones de llenado altas. En caso de FA de reciente comienzo

INTRODUCCIÓN

que haya sido la precipitante de una descompensación de IC, el control de ritmo será la estrategia de elección.

Hay factores asociados que pueden empeorar la tolerancia clínica a los síntomas y empeorar el grado funcional, como la obesidad y las enfermedades pulmonares. Un buen abordaje de ambas es fundamental en pacientes con ICfEP.

Amiloidosis

1. Mecanismos básicos

La amiloidosis es una familia de enfermedades inducida por proteínas que pierden su conformación (estructura cuaternaria). Estas proteínas se depositan en los espacios extracelulares como láminas solubles o insolubles y pueden provocar el mal funcionamiento de los órganos afectados. En la amiloidosis sistémica, hay una afectación multiorgánica, con depósitos en múltiples tejidos, paredes de los vasos, y tejido conectivo. En la amiloidosis localizada, los depósitos se localizan en un solo órgano o tejido (17).

Hay más de 20 tipos de proteínas que pueden producir depósitos de amiloide en diferentes tejidos, y dar lugar a enfermedades como el Alzheimer o enfermedades priónicas **(Figura 3)** (17). Solo algunos de los precursores amiloides pueden producir infiltración cardíaca (18). Uno de los precursores amiloides más frecuentes que producen infiltración cardíaca son el amiloide formado por cadenas ligeras de inmunoglobulinas (amiloidosis primaria, amiloidosis AL o también conocida como amiloidosis sistémica), en la cual el 90% presentan depósitos cardíacos de amiloide, pero solo el 50% presenta síntomas cardiológicos. Otra forma frecuente de afectación cardíaca por amiloide es la amiloidosis cardíaca (AC) por transtiretina, que a su vez engloba dos tipos de enfermedad; una variante hereditaria o mutante (ATTRh), una enfermedad familiar consecuencia de una mutación en la proteína transtiretina y una variante “salvaje” o “wild-type” (ATTRwt) que aparece de forma esporádica por un fallo en la conformación cuaternaria de la proteína de la transtiretina. Hay otras proteínas que pueden dar

INTRODUCCIÓN

lugar a una infiltración cardíaca por amiloide, como la amiloidosis AA, secundaria a enfermedades crónicas, y la amiloidosis auricular aislada (19), que da lugar a un depósito de amiloide limitado a las aurículas. Existen además algunas formas hereditarias de amiloidosis, menos frecuentes.

| Amiloide | Precursor | S/L | Tipo clínico |
|-----------|--------------------------------------|------|--|
| AL | Inmunoglobulina ligera | S, L | Amiloidosis primaria |
| AH | Inmunoglobulina pesada | S, L | Amiloidosis primaria |
| ATTR | Transtiretina | S, L | Familiar senil |
| Aβ2M | Microglobulina β2 | S | Asociada a diálisis |
| AA | Amiloide A sérico | S | Asociada a infección e inflamación crónica |
| AApoAI | Apolipoproteína A-I | S | Familiar, nefropatía Depósito senil en íntima aórtica |
| AApoAII | Apolipoproteína A-II | S | Familiar, nefropatía |
| AGel | Gelsolina | S | Familiar, neuropatía (síndrome de Meretoja) |
| ALys | Lisozima | S | Familiar, nefropatía |
| AFib | Fibrinógeno α | S | Familiar, nefropatía |
| ACys | Cistatina C | S | Familiar, hemorragia cerebral (tipo islandés) |
| ABri/ADan | Proteína precursora ABri (ABriPP) | S | Familiar, demencia (tipo británico y danés) |
| Aβ | Proteína precursora amiloide (APP) | L | Alzheimer |
| APrP | Prion (PRP) | L | Encefalopatía espongiiforme |
| ACal | Procalcitonina | L | Tumor de células C tiroideas |
| AIAPP | Polipéptido islotes amiloides | L | Insulinomas, DM2 y edad |
| AANF | Péptido natriurético auricular (ANP) | L | Amiloidosis auricular asociada a la edad |
| APro | Prolactina | L | Prolactinomas, edad |
| AIns | Insulina | L | Depósitos locales asociados a bombas de insulina |
| AMed | Lactadherina | L | Depósito senil en media aórtica |
| AKer | Queratoepitelina | L | Familiar, distrofia corneal |
| ALac | Lactoferrina | L | Amiloidosis corneal |
| | Semenogelina ¹ | L | Depósitos seniles en vesículas seminales |

Figura 3. Diferentes tipos de proteínas que pueden producir depósitos amiloides. Obtenido de referencia (17).

La **amiloidosis AL** es una enfermedad hematológica en la que un clon anormal de células plasmáticas prolifera dando lugar a una producción excesiva de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, más frecuentemente cadenas lambda (20). Se cree que las manifestaciones clínicas de la amiloidosis AL están en relación con los depósitos de amiloide en los órganos afectados. La afectación suele ser multiorgánica, la más frecuente es la renal seguida por el corazón y otros tejidos menos frecuentemente afectados como el sistema nervioso periférico, las paredes vasculares o el tracto gastrointestinal. Hasta los últimos años, la amiloidosis primaria ha sido considerada el tipo más frecuente de AC. Sin embargo, los datos más recientes sugieren que en algunos casos, esta entidad se ha podido confundir con otro tipo de AC, la ATTR, que sería en realidad el tipo más frecuente de AC. La incidencia ajustada por edad de AC tipo AL se

INTRODUCCIÓN

estima en 10.5 casos por millón de personas/años en USA. La mayoría de los pacientes afectados tiene entre 50 y 70 años, y hay un ligero predominio masculino (20).

La **amiloidosis AA** se produce por la pérdida de la estructura cuaternaria de la proteína sérica A, que es un reactante de fase aguda inducido por enfermedades inflamatorias crónicas. Es un tipo de amiloidosis poco frecuente asociada a enfermedades como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn o la fiebre mediterránea familiar. Los principales órganos afectados en este tipo de amiloidosis son el riñón y el corazón. La afectación renal termina en algunos casos en el trasplante renal. La afectación cardíaca varía según las series descritas; algunas series refieren que la afectación cardíaca en estos pacientes es muy infrecuente, en torno al 1% (21). Sin embargo, otros estudios en artritis reumatoide han documentado afectación cardíaca por amiloide hasta en un 30% de los pacientes, aunque la mayoría de ellos permanecen asintomáticos (22). En artritis reumatoide, la afectación cardíaca por amiloidosis AA supone una reducción de la supervivencia a 5 años del 31% en comparación con un 63% en los pacientes sin afectación cardíaca (18).

La **amiloidosis auricular aislada**, las fibrillas de amiloide se acumulan debido a una producción excesiva de péptido natriurético atrial (ANP-alfa) (19). Esta enfermedad se relaciona sobre todo con mujeres, mayores de 70 años. La prevalencia no se conoce, pero se sospecha alta. El depósito de amiloide se limita a las aurículas, predominantemente a la aurícula izquierda. Las implicaciones clínicas no están del todo claras, pero se ha asociado a dilatación auricular y al desarrollo de FA. Esto llevaría a un círculo vicioso, en el que la FA llevaría a una mayor dilatación auricular, que a su vez promueve la producción excesiva de ANP.

Como se ha comentado previamente, existen varias formas de **amiloidosis hereditarias**. La **amiloidosis por apolipoproteína A** se caracteriza por la presencia de depósitos de esta proteína en múltiples órganos. La apolipoproteína A1 es una proteína plasmática sintetizada en el hígado e intestino delgado. Se codifica a partir del gen APOA1; se conocen 16 mutaciones de este gen que se asocian a amiloidosis por APOA1 (23). El depósito de material amiloide afecta

INTRODUCCIÓN

principalmente a riñón, hígado y tracto gastrointestinal. Puede estar presente también en algunas formas de polineuropatía, pero esta no es la manifestación más frecuente (24). No hay un tratamiento específico, aunque hay un caso de trasplante hepatorenal en el que se observó una mejoría de la función renal así como mejoría sintomática (25). Otras formas poco frecuentes son la amiloidosis por fibrinógeno alfa y la amiloidosis por lisozima, que producen en su mayor parte afectación renal; la amiloidosis por gelsolina, que es endémica en Finlandia y que produce afectación del sistema de conducción; la amiloidosis por cistatina C, que se asocia a hemorragias cerebrales, y la amiloidosis por proteína precursora ABri, que se asocia a demencias (17).

La amiloidosis hereditaria más frecuente es sin embargo la forma mutante de la amiloidosis por transtiretina (ATTRh). Como hemos comentado, esta enfermedad tiene también una forma esporádica (ATTRwt). La **amiloidosis por transtiretina (ATTR)** se produce por la proteína transtiretina (TTR), también conocida como prealbúmina. La transtiretina es una proteína fisiológica, sintetizada en el hígado en el 95%. El resto de la síntesis se realiza en los plexos coroideos y el epitelio pigmentario de la retina. Su función fisiológica es el transporte de tiroxina y retinol, y tiene un papel importante en el comportamiento, la cognición, el crecimiento axonal y la regeneración nerviosa. La proteína transtiretina está compuesta por 127 aminoácidos y se codifica a partir de un único gen en el cromosoma 18. En su forma natural, la proteína circula como un tetrámero con dos sitios de unión a la tiroxina situados en la interfaz dímero-dímero. Cuando el tetrámero se disocia en monómeros, se hace posible la transformación en fibrillas de amiloide (**Figura 4**). Algunos estudios han demostrado que la disociación del tetrámero es uno de los puntos limitantes en la alteración de la conformación de la proteína, la formación de monómeros que permite la formación de fibrillas amiloides (26). Las fibrillas de amiloide se pueden depositar en tejido nervioso, en el corazón, riñones e intravítreo (27).

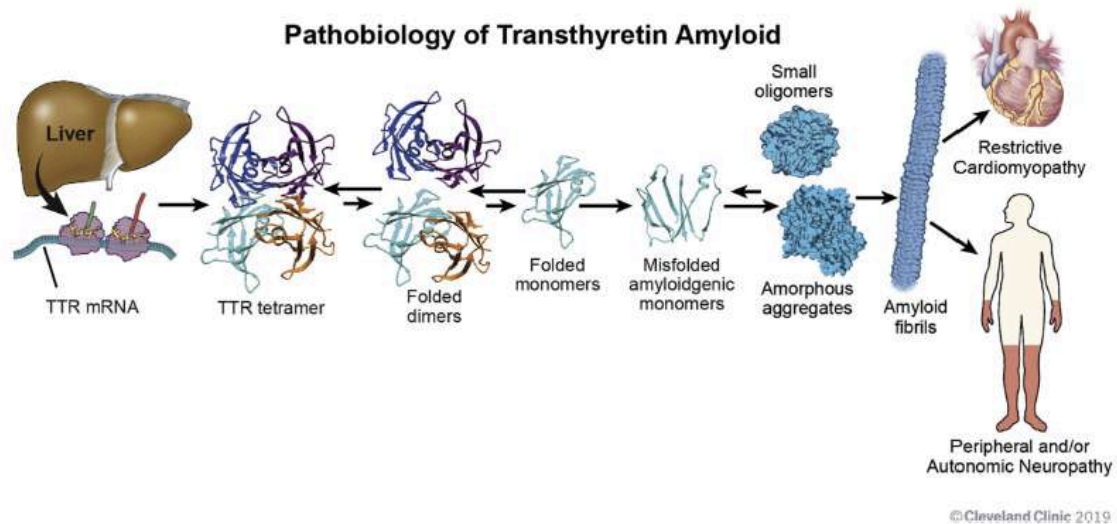


Figura 4. Fisiopatología de la amiloidosis por transtiretina. La disociación del tetrámero de la transtiretina da lugar a la formación de monómeros, punto clave para la amiloidogénesis. Estos monómeros pueden dar lugar a la formación de fibrillas amiloides. Obtenida de referencia (28).

Hay varias hipótesis sobre los mecanismos que resultan en una disfunción de órganos diana. Los órganos afectados presentan invariablemente depósitos extracelulares de amiloide, pero se desconoce si estos depósitos son los que provocan la disfunción orgánica o si simplemente se trata de marcadores de la enfermedad. Algunos estudios histológicos han demostrado que los depósitos amiloides no se correlacionan con la severidad de la mala función del daño orgánico. En una revisión de muestras de biopsias de nervio sural, en pacientes con ATTRh (con mutación Val30Met) se describieron depósitos amiloides solo en la mitad de la cohorte (29). Además, en una serie de biopsias renales en pacientes con amiloidosis AL, antes y después de someterse a un trasplante autólogo de células madre exitoso, no se evidenció una reducción de la carga de amiloide (30). Todo esto sugiere la existencia de un mecanismo alternativo de daño orgánico en la amiloidosis, y hay algunos datos que apoyan que las pre-fibrillas amiloideas circulantes pueden tener un papel en la patología. Algunos estudios in vitro han demostrado que la exposición de los cardiomiocitos a las cadenas ligeras amiloidogénicas estimula la producción de radicales libres, lo que provoca daño directo de la célula (31). La exposición a cadenas ligeras amiloidogénicas también alteraba los flujos iónicos y reducía los niveles de calcio intracelular en los cardiomiocitos, lo que llevaba a una reducción de la

INTRODUCCIÓN

contractilidad, incluso en ausencia de formación de fibrillas amiloides (32). Esta hipótesis, que se basa en un mecanismo proteo-tóxico en relación con las pre-fibrillas amiloides circulantes, está tomando mayor importancia en ambas formas AL y ATTR.

Las últimas hipótesis sugieren un mecanismo combinado de toxicidad, causado por las pre-fibrillas amiloides circulantes y los depósitos extracelulares en el miocardio. Este mecanismo mixto llevaría a una disminución de la capacidad contráctil y de relajación de los cardiomiocitos, y provocaría alteraciones en la conducción eléctrica y aumento de las resistencias vasculares y cardíacas (20).

2. Manifestaciones clínicas

2.1. AFECTACIÓN CARDIACA

A. Función cardíaca: la IC es la manifestación más frecuente de la AC. La primera manifestación es la disfunción diastólica, debido a que la infiltración miocárdica por amiloide reduce progresivamente la distensibilidad cardíaca. Conforme va avanzando la enfermedad, aparece cierto grado de disfunción sistólica.

B. Morfología cardíaca: la miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una de las entidades que se confunde frecuentemente con la AC. Los depósitos extracelulares de amiloide aumentan el grosor de la pared ventricular, y en ocasiones las dos enfermedades son similares clínica y ecocardiográficamente. En estos casos, son necesarias técnicas específicas de imagen u otros métodos diagnósticos para concretar el diagnóstico. Además, ambas entidades pueden coexistir, y algunas series sugieren que en torno al 5% de pacientes con diagnóstico de MCH también presentan ATTR (33). La estenosis aórtica degenerativa es otra enfermedad que se puede confundir con AC, ya que en ambas entidades se produce un incremento progresivo en el grosor de las paredes ventriculares, que evoluciona desde la disfunción diastólica hasta la disfunción sistólica. Asimismo, en esta entidad, algunas series sugieren la coexistencia de ambas entidades. Un registro inglés en pacientes

INTRODUCCIÓN

sometidos a cirugía de sustitución valvular aórtica por estenosis aórtica, reveló una prevalencia de ATTRwt oculta en el 6% de los pacientes (34). En otro registro en pacientes con implante de TAVI por el mismo motivo, se realizó el diagnóstico de ATTRwt hasta en el 16% de los pacientes (35).

- C. Arritmias y alteraciones de la conducción:** la FA es común y en ocasiones, la AC puede debutar con accidentes cerebrovasculares. El riesgo embólico es alto, ya que la infiltración por amiloide puede provocar disfunción auricular, que da lugar a la formación de trombos incluso en la ausencia de FA documentada (36). Las alteraciones de la conducción son también una manifestación frecuente de la AC. La infiltración por amiloide puede alcanzar el sistema de conducción eléctrica cardíaco provocando diferentes niveles de bloqueo, tanto sinusal como auriculoventricular.

2.2 AFECTACIÓN EXTRACARDIACA

Cada tipo de amiloidosis puede presentar unos síntomas extracardiacos específicos que nos permitirán una sospecha clínica inicial.

- A. Amiloidosis AL:** Debemos sospechar amiloidosis AL en pacientes mayores de 50 años con afectación multiorgánica, y son patognomónicos la macroglosia y la afectación periorbitaria (ojos de mapache).
- B. Amiloidosis AA:** debemos sospecharla en pacientes con una enfermedad inflamatoria crónica, y las principales manifestaciones clínicas son las propias de la enfermedad de base.
- C. ATTR:** La **ATTRwt** suele ser diagnosticada en pacientes mayores de 65 años, aunque el primer caso identificado es en un paciente de 67 años (37). Hasta ahora se ha considerado una enfermedad de varones, sin embargo, en los últimos registros se ha objetivado hasta un 20% de afectación en mujeres. Otras características específicas de la ATTR son la historia de síndrome de túnel del carpo años antes del diagnóstico de AC,

INTRODUCCIÓN

la estenosis del canal lumbar o el signo de Popeye por rotura del tendón del bíceps, que también ocurre años antes del debut de la enfermedad cardíaca. La **ATTRh** puede aparecer en pacientes más jóvenes, dependiendo del tipo de mutación y de la penetrancia.

3. Diagnóstico

3.1. ECG:

El hallazgo más frecuente en pacientes con ATTR es el patrón de pseudoinfarto, con QS y elevación del ST en precordiales, que se describe hasta en un 63% de estos pacientes (38). La presencia de bajos voltajes en las derivaciones de los miembros son también frecuentes y contrastan con la HVI que suelen presentar estos pacientes. Los bajos voltajes, sin embargo, se ven más frecuentemente en la amiloidosis AL, pese a que presenta un grado de infiltración por amiloide menor que la ATTR (39). De hecho, en la ATTRwt los voltajes bajos están presentes en un 25% de los pacientes y son aún menos frecuentes en pacientes con ATTRh (36), por lo que la ausencia de bajos voltajes en derivaciones de los miembros no debe descartar el diagnóstico. El bloqueo de rama izquierda puede aparecer hasta en el 17% de pacientes, y la FA aparece entre el 43-67% de los pacientes (38). Otro hallazgo frecuente en el ECG de estos pacientes es la estimulación por marcapasos. **Figura 5.**

INTRODUCCIÓN

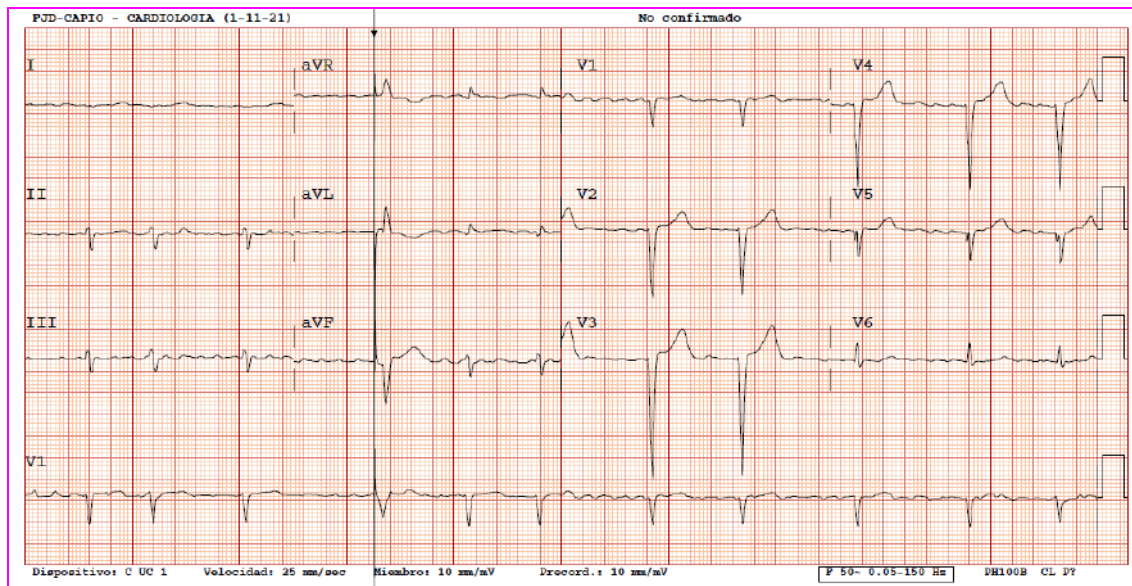


Figura 5. ECG en paciente con ATTR. Varón de 85 años con diagnóstico de ATTR, portador de marcapasos por fases de FA lenta. ECG realizado en revisión rutinaria muestra FA con respuesta ventricular controlada, con patrón de pseudoinfarto en derivaciones precordiales y bajos voltajes en derivaciones de los miembros. Se objetiva un complejo ventricular estimulado por marcapasos. Obtenido de Hospital Fundación Jiménez Díaz.

3.2. Biomarcadores:

Los biomarcadores son útiles para determinar el estadio de la enfermedad. En la fase preclínica de la enfermedad, el corazón ya está infiltrado por sustancia amiloide; sin embargo, el paciente está asintomático y la FEVI está conservada. Conforme avanza la infiltración miocárdica, comienzan los síntomas y los biomarcadores comienzan a elevarse. Los marcadores más empleados son el NT-proBNP y la troponina I (TnI) o ultrasensible (40). En esta fase, la FEVI todavía se mantiene, y las principales manifestaciones clínicas son datos de IC diastólica. En esta fase es difícil identificar la AC, ya que la clínica es inespecífica y los datos ecocardiográficos no suelen ser muy evidentes en este punto. En una fase más avanzada, la infiltración por amiloide aumenta, y probablemente sumado a mecanismos de proteotoxicidad provocan una reducción de la contractilidad de los miocardiocitos. Los biomarcadores se elevan de forma significativa, y la función sistólica se deteriora. La reducción de la FEVI indica un estado muy avanzado de la enfermedad, con afectación rápida del estado funcional (40) (**Figura 6**). Los marcadores se han utilizado en los últimos años para el estadiaje de la AC. En este sentido, se han creado varios sistemas de clasificación para la AL y para la ATTR (ver en **Valoración pronóstica**).

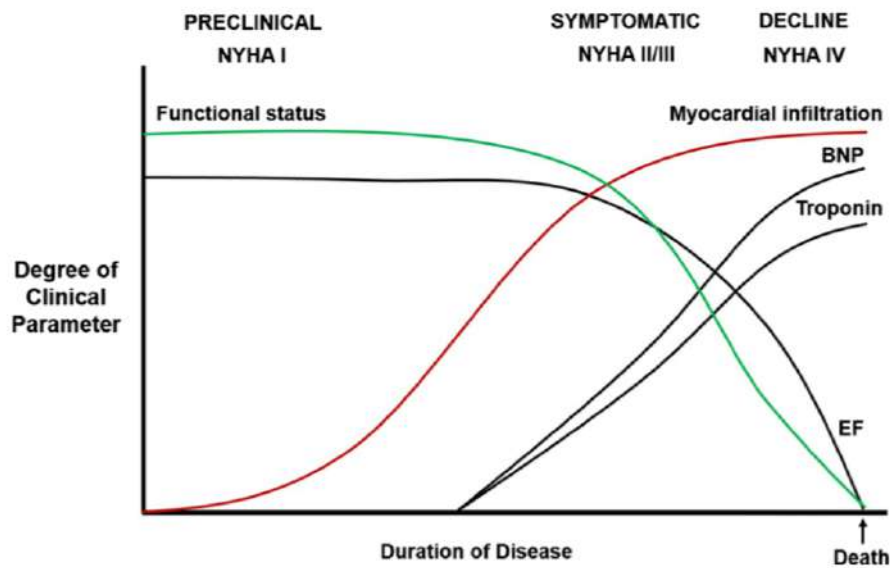


Figura 6. Evolución de los biomarcadores con el avance de la enfermedad miocárdica. Obtenido de referencia(40).

3.3. Ecocardiograma:

La sospecha por ecocardiograma se basará en la presencia de hipertrofia biventricular, con volúmenes ventriculares pequeños, disfunción auricular con presiones de llenado altas, además de la presencia de derrame pericárdico, y en ocasiones engrosamiento valvular(21).

- a. El **incremento de los espesores de la pared ventricular** con una imagen moteada del miocardio es el signo clásico de la AC (**Figura 7**). La hipertrofia es más marcada en la ATTR en comparación con la AL, pese a la progresión más lenta de la enfermedad en la primera. Entre las formas de ATTR, la ATTRwt presenta mayores espesores ventriculares. La hipertrofia ventricular derecha y el engrosamiento del septo interauricular son otros datos sugestivos de AC (**Figura 8**). Sin embargo, la ausencia de hipertrofia no excluye el diagnóstico de AC, dado que la enfermedad comienza mucho antes de la aparición de estos datos ecocardiográficos.

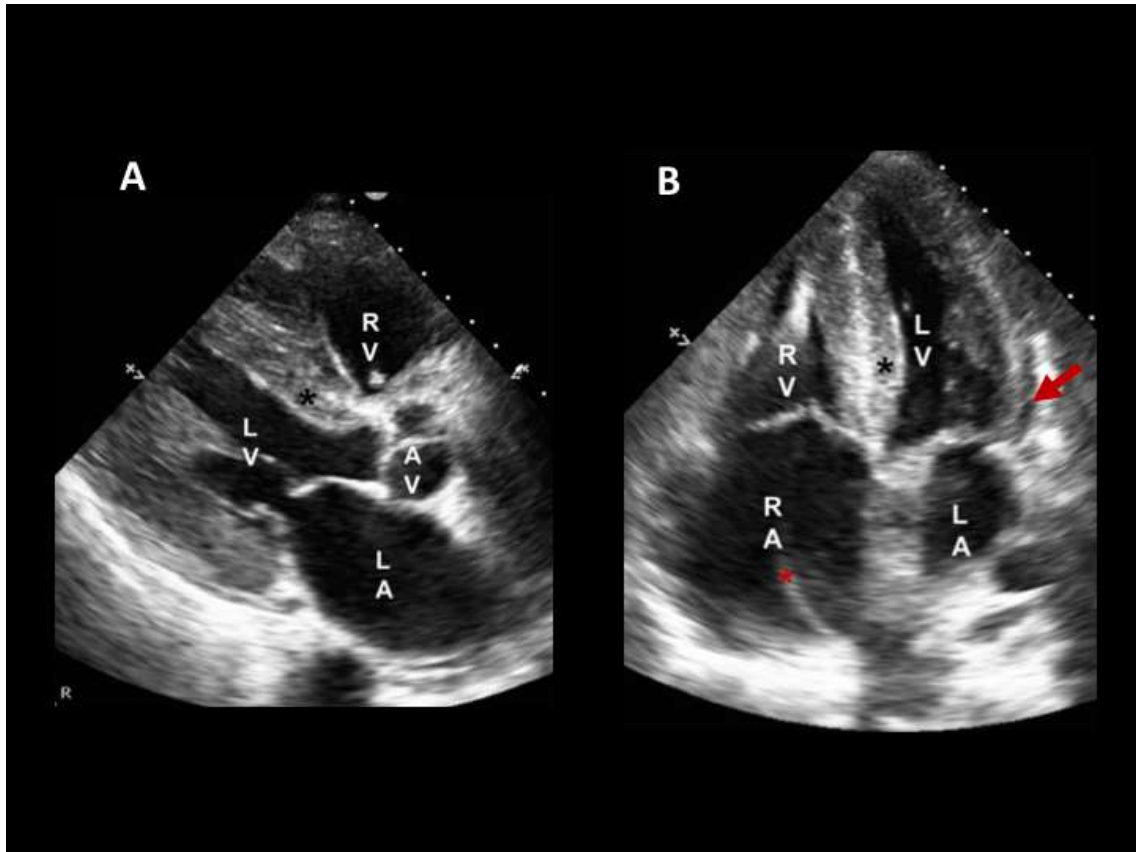


Figura 7. Hipertrofia ventricular en amiloidosis cardiaca. A) Eje paraesternal largo que muestra hipertrofia septal asimétrica severa, con mayores espesores en el septo (* negro). Llama la atención además el aspecto moteado del mismo. B) 4 cámaras. Se puede ver el electrodo del marcapasos en la aurícula derecha (*rojo). También se objetiva derrame pericárdico ligero (flecha roja). AV= válvula aórtica. LA= aurícula izquierda. LV= ventrículo izquierdo. RA= aurícula derecha. RV= ventrículo derecho. Adaptado de referencia (41).

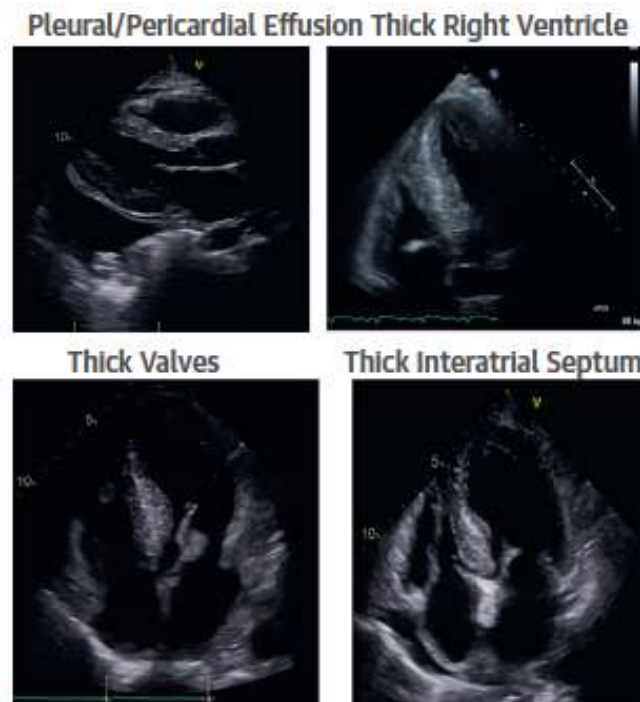


Figura 8. Características ecocardiográficas típicas de la amiloidosis cardíaca. Arriba a la izquierda podemos ver un ejemplo de derrame pleural y pericárdico en un paciente con amiloidosis cardíaca. Arriba a la derecha, la hipertrofia ventricular derecha es un hallazgo típico en la amiloidosis cardíaca. El engrosamiento valvular es un hallazgo posible, más frecuentemente en las formas por transtiretina (Abajo izquierda). La hipertrofia del septo interauricular también puede ser un hallazgo en la amiloidosis cardíaca (Abajo derecha). Adaptado de referencia (42).

- b. La **disfunción auricular** es un dato clásico de AC. Es frecuente encontrar aurículas grandes y rígidas que van perdiendo su capacidad contráctil, hasta que finalmente no se objetiva un cambio de volumen entre la sístole y la diástole (**Figura 9**). La progresión es hacia una pérdida completa de la función auricular, de manera que en el flujo transmitral se observará una onda A pequeña, que está en relación tanto con la pérdida de función de la aurícula izquierda como con la disfunción diastólica también típica de la AC. El *strain* de la aurícula izquierda mostrará una curva plana reflejando la ausencia de contractilidad auricular (20) (**Figura 10**).

INTRODUCCIÓN

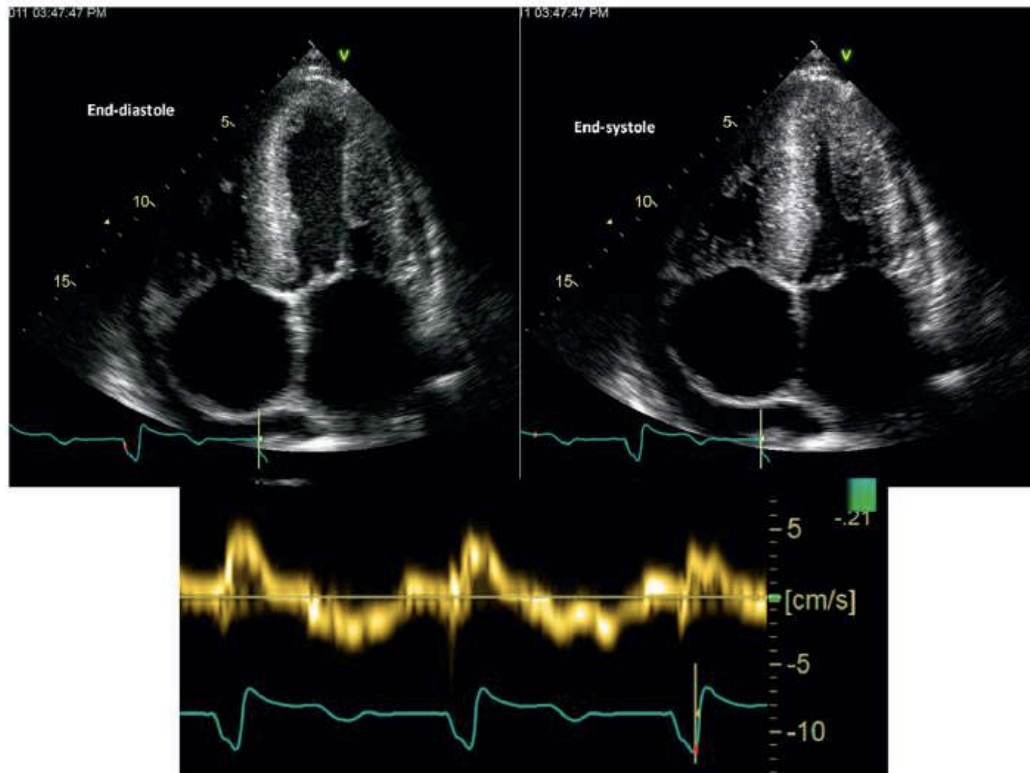


Figura 9. Pérdida de la función auricular y disfunción diastólica en la amiloidosis cardíaca. Arriba: Pérdida de la contractilidad auricular en amiloidosis cardíaca. El volumen auricular no cambia al final de la sístole en comparación con el final de la diástole. La fracción de eyección es normal. Abajo: Doppler tisular del anillo mitral septal: se objetiva una reducción de la velocidad sistólica y diastólica, pese a la fracción de eyección normal; este hallazgo es característico de la AC. Adaptado de referencia (20).

INTRODUCCIÓN

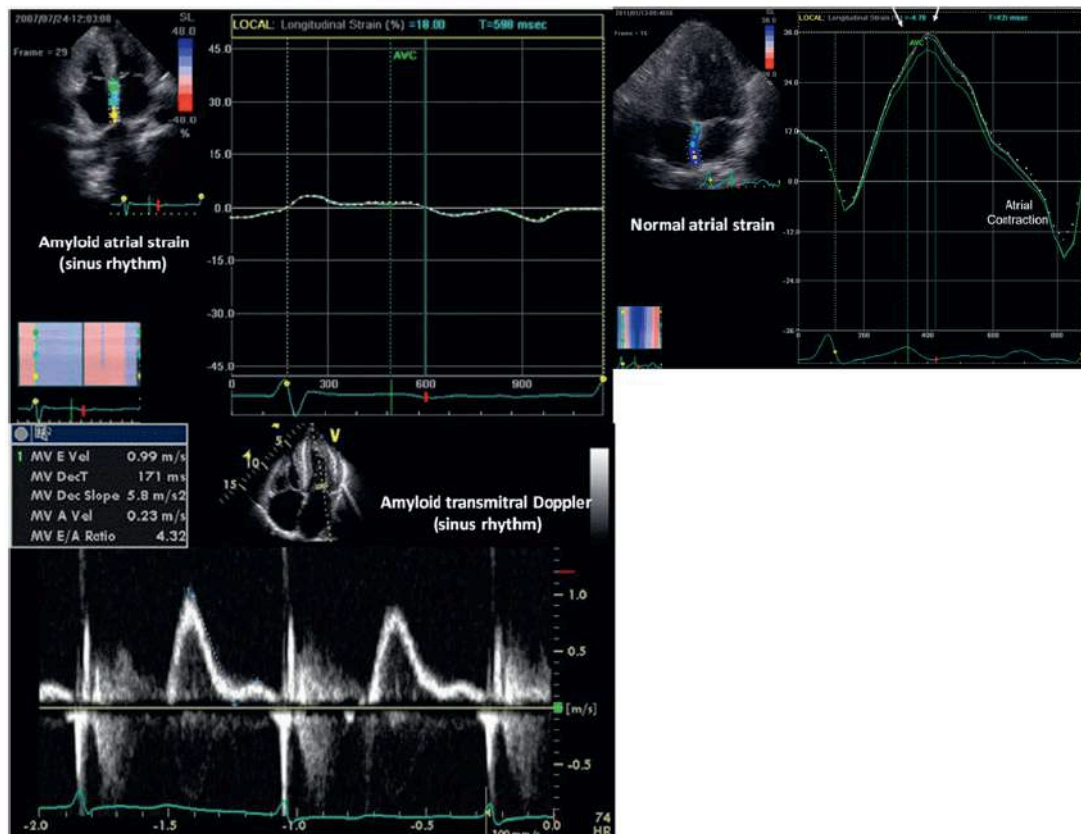


Figura 10. Strain auricular y doppler transmitral en amiloidosis cardiaca. Arriba: **Strain auricular en amiloidosis cardiaca:** mediante técnica de strain se puede observar una alteración de la función auricular pese a estar en ritmo sinusal. A la derecha tenemos un ejemplo de strain en una aurícula izquierda funcionalmente normal, con una fase de expansión durante la sístole ventricular y una fase de contracción al final de la diástole. A la izquierda tenemos el ejemplo de una aurícula enferma por depósito de amiloide, en la que se observa que no hay cambios durante la sístole y la diástole. Abajo: **Doppler transmitral en paciente con amiloidosis cardiaca:** Se observa una onda A muy pequeña pese a un tiempo de deceleración normal. Puede ser difícil determinar si se trata de un patrón de disfunción diastólica o de un problema de la contractilidad auricular, o una combinación de ambos. Adaptado de referencia (20).

- c. La **disfunción diastólica** puede ser el único hallazgo en las primeras fases de la enfermedad. Se recogerán tiempos de deceleración cortos y velocidades bajas en el anillo mitral septal y lateral por doppler tisular (**Figuras 9 y 10**). Es frecuente encontrar también presiones de llenado altas (relación $E/e' > 15$), así como derrame pericárdico, derrame pleural y dilatación de la vena cava. La AC se ha incluido clásicamente en el grupo de miocardiopatías restrictivas; sin embargo, la mayoría de pacientes no desarrollan un patrón restrictivo de llenado (39).
- d. La **disfunción sistólica** aparece en estadios más avanzados de la enfermedad. Antes de que caiga la FEVI, algunos parámetros como el *strain miocárdico* pueden predecir

INTRODUCCIÓN

la disfunción sistólica. El *strain* longitudinal mostrará una afectación inicial de las bases y segmentos medio-ventriculares con la función apical conservada en los primeros estadios de la enfermedad (**Figura 11**)(20). Este hallazgo es característico de la AC.

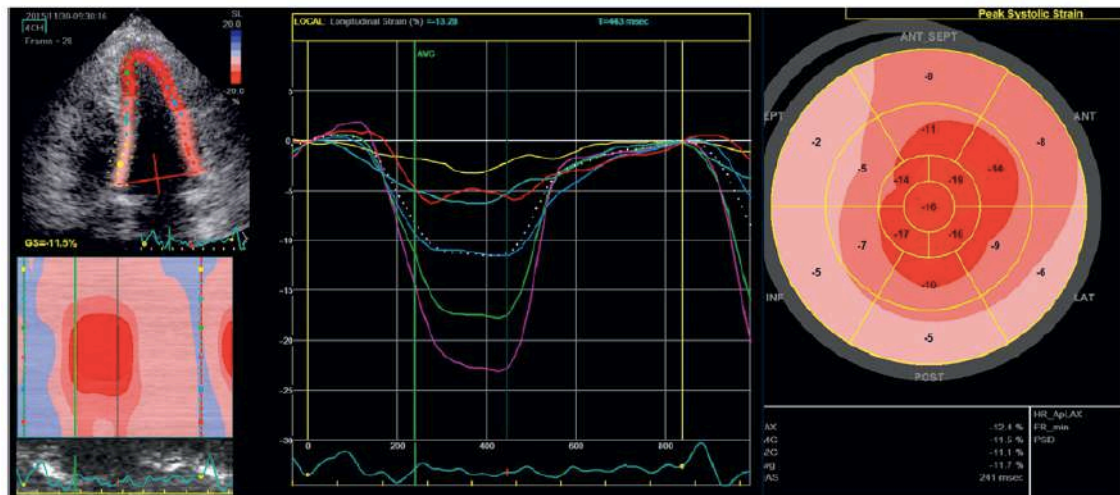


Figura 11. Imagen de strain en paciente con amiloidosis cardiaca con fracción de eyección normal. El código de colores se interpreta de manera que los colores más oscuros muestran un strain más negativo y los más claros un strain menos negativo. En el panel de la izquierda se objetiva una imagen de 4 cámaras con el código de colores que muestra la parte apical de un rojo más intenso (strain más negativo, mejor contractilidad) en comparación con una contractilidad peor (zona más rosada, strain menos negativo) en las bases. El panel del medio muestra el strain individual por cada segmento. A la derecha Podemos ver la clásica imagen del ojo de buey que muestra una mejor contractilidad de las zonas apicales (en el centro, rojo más oscuro) y una peor contractilidad a medida que nos acercamos a zonas más basales (rosa más claro). Adaptado de referencia (20).

- e. La presencia de **derrame pericárdico** es también un hallazgo característico de la AC, así como también podemos encontrar derrame pleural (**Figura 8**).
- f. Es posible ver también un **engrosamiento valvular** (**Figura 8**), especialmente en las formas de ATTR, en las cuales el depósito de material amiloide ocurre más lenta y progresivamente. Es raro, sin embargo, que los depósitos de amiloide provoquen disfunciones valvulares severas.

INTRODUCCIÓN

3.4. Resonancia magnética cardíaca:

La infiltración cardíaca por amiloide comienza mucho antes que las manifestaciones ecocardiográficas. Por ello, otras técnicas de imagen como la gammagrafía con derivados del tecnecio y la RMC permiten la detección de datos precoces de la enfermedad.

La RMC aporta información sobre la morfología cardíaca como la severidad de la hipertrofia ventricular y la dilatación auricular, y el empleo de gadolinio y los mapas paramétricos permiten afinar el diagnóstico (**Figura 12**). La dificultad para la anulación del miocardio tras la inyección de gadolinio es muy sugestiva de AC y puede ser un dato para diferenciar la AC de la MCH o la estenosis aórtica (43). El realce tardío de gadolinio puede tener un patrón subendocárdico que, de forma típica, no corresponderá con ningún territorio coronario en concreto (distribución no coronaria). Es posible encontrar retención de gadolinio a nivel auricular, lo cual es infrecuente en otras entidades (**Figuras 12 y 13**). Los mapas paramétricos tienen un papel importante en el diagnóstico y en el pronóstico en la AC (**Figura 14**). El T1 nativo se ha establecido como un parámetro sensible y específico para el diagnóstico de la AC. Se han establecido unos puntos de corte en los valores del T1 nativo a partir de los cuales el diagnóstico de AC es muy probable y que se relacionan bien con la función sistólica y diastólica en estos pacientes (44). Un estudio reciente demostró que un T1 nativo $>1.164\text{ms}$ se asociaba a un valor predictivo positivo del 98% para el diagnóstico de AC (45). Además, para obtener los mapas de T1 no se necesita el uso de contraste, lo cual es especialmente importante en una enfermedad como la amiloidosis en la que la enfermedad renal también es frecuente. Del T1 nativo se pueden obtener también los valores de volumen extracelular, mediante una ecuación que calcularía la diferencia entre el T1 postcontraste y el T1 nativo, utilizando también datos del T1 de la sangre y del hematocrito (46). Un estudio español ha mostrado que unos valores de corte de volumen extracelular de 0.357 permiten establecer el diagnóstico de AC con un 100% de sensibilidad y especificidad (47). Este estudio mostró además una buena correlación entre los valores de volumen extracelular y el daño neurológico en pacientes con ATTRh.

INTRODUCCIÓN

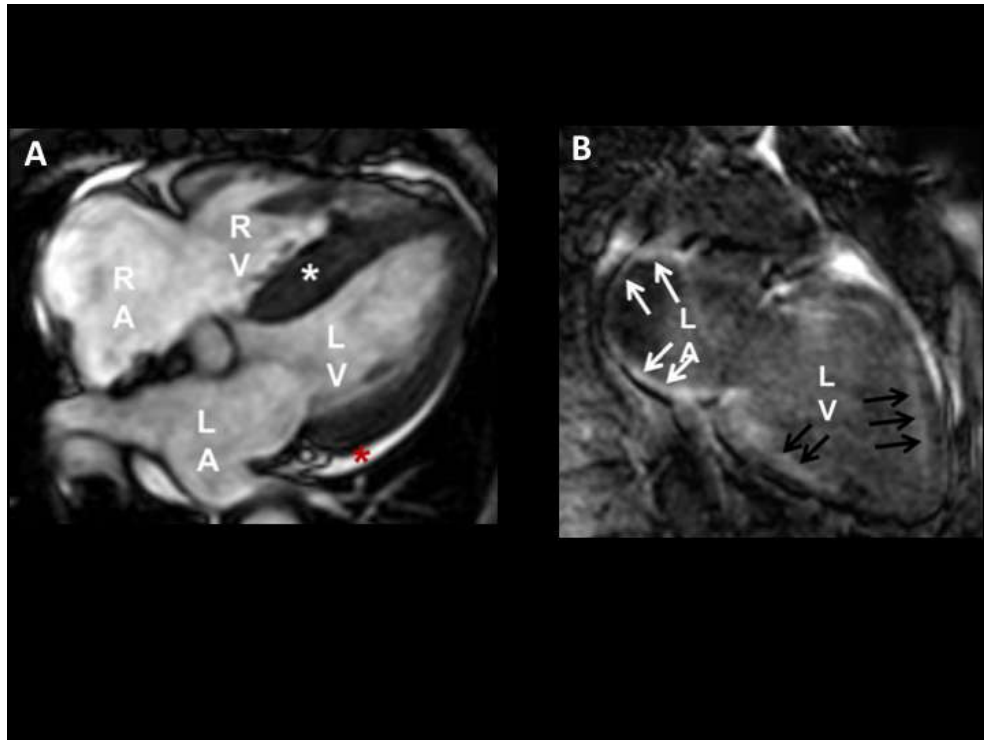


Figura 12. Resonancia magnética cardíaca en amiloidosis. A) 4 cámaras que muestra hipertrofia septal marcada (* **blanco**). * **Rojo** muestra derrame pericárdico. **B)** 2 cámaras que muestra realce tardío de gadolinio en la pared auricular (**flechas blancas**). Las **flechas negras** muestran retención subendocárdica difusa de gadolinio, en un patrón no coronario. **AV**= válvula aórtica. **LA**= aurícula izquierda. **LV**= ventrículo izquierdo. **RA**= aurícula derecha. **RV**= ventrículo derecho. Adaptado de referencia (41).

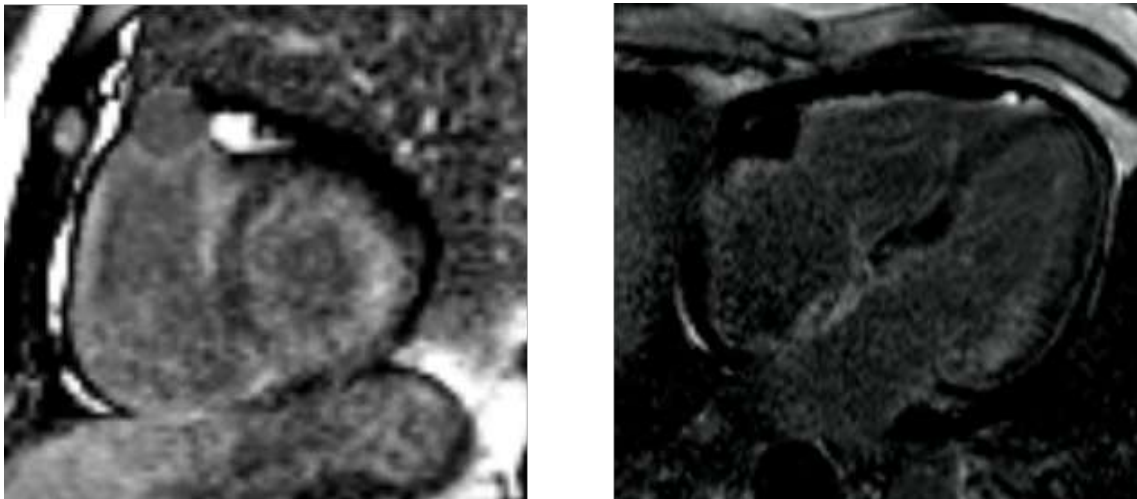


Figura 13. Captación de gadolinio con patrón subendocárdico en amiloidosis, sin seguir una distribución que sugiera un origen coronario (isquémico). En la imagen de la izquierda, se objetiva un plano eje corto con captación difusa subendocárdica de gadolinio en ventrículo izquierdo. En la imagen de la derecha, se objetiva un plano de 4 cámaras, con captación subendocárdica de gadolinio en ventrículo izquierdo y también en septo interauricular, hallazgo característico en la amiloidosis cardíaca. Se trata de un estudio de resonancia magnética cardíaca realizado en un varón de 79 años con historia de múltiples ingresos por insuficiencia cardíaca con sospecha de enfermedad infiltrativa por ecocardiografía. Imágenes cedidas por Doctora Tomás (Hospital Fundación Jiménez Díaz).

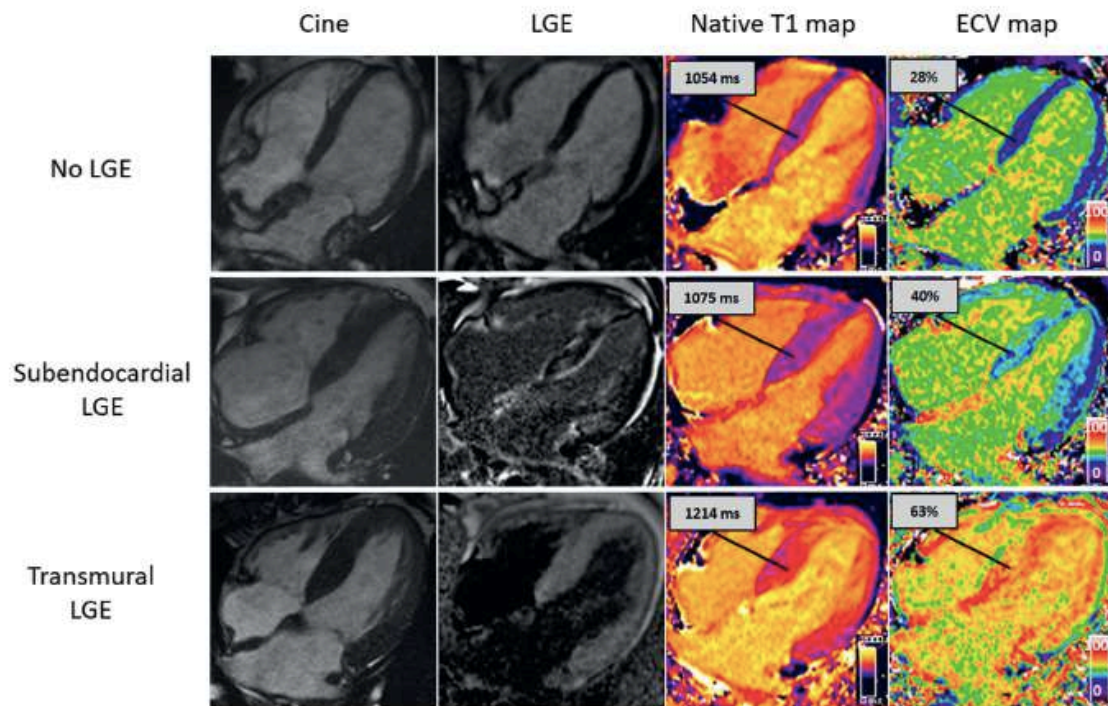


Figura 14. Utilidad de los mapas paramétricos en el diagnóstico de amiloidosis cardíaca. Las zonas de realce tardío de gadolinio se correlacionan con las áreas con valores más altos de T1 nativo y mayor volumen extracelular. La principal ventaja del T1 nativo es que se puede obtener sin administración de gadolinio, lo que resulta especialmente útil en pacientes con afectación renal. Adaptado de referencia (46).

4. Identificación del subtipo de amiloide

Una vez establecida la sospecha de AC por la clínica y las pruebas complementarias previamente descritas, el siguiente paso es confirmar el diagnóstico e identificar el subtipo de amiloide. La identificación del subtipo de amiloide es crucial para el manejo y para determinar el pronóstico del paciente.

El primer paso para confirmar y clasificar la AC es descartar la presencia de un pico monoclonal en sangre. Con esto excluiríamos el diagnóstico de amiloidosis AL. Para identificar un pico monoclonal en sangre habría que realizar un proteinograma, una determinación de cadenas ligeras en sangre y orina, y una inmunofijación en sangre y en orina. Además del hallazgo de una banda monoclonal en el proteinograma o en la inmunofijación, la presencia de un ratio anormal de cadenas ligeras kappa/lambda también sugiere la presencia de una proteína monoclonal. A destacar, además, que en pacientes con enfermedad renal (que no es infrecuente

INTRODUCCIÓN

sobre todo en pacientes con amiloidosis AL) los valores normales para el ratio kappa/lambda son diferentes.

4.1. Presencia de pico monoclonal en sangre:

Si se confirma la presencia de un pico monoclonal en sangre: puede tratarse de una amiloidosis AL. Se debe completar el estudio hematológico, para excluir enfermedades malignas como linfoma linfoplasmocítico o mieloma múltiple. La mayoría de los hallazgos incidentales de proteína monoclonal en sangre se encuentran en relación con una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). La GMSI es una enfermedad premaligna que se afecta a las células plasmáticas y que está presente hasta en un 3% de la población general mayor de 50 años(48). Los criterios diagnósticos para la GMSI son la presencia de una proteína monoclonal, un porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea <10%, y la ausencia de enfermedades malignas linfoplasmocíticas (49). Es importante destacar que la presencia de GMSI no excluye la posibilidad de presentar además una AC por TTR: un estudio reciente (50), mostró que la GMSI estaba presente hasta en el 23% de pacientes con ATTRwt. Es posible por tanto la coexistencia de una GMSI con la ATTR, y el manejo sería completamente diferente de una amiloidosis AL.

En este caso, se debe realizar una biopsia de un órgano accesible, como la biopsia gingival o de grasa abdominal, para establecer el diagnóstico diferencial entre ATTR y AL. La sensibilidad de la biopsia extracardiaca para la identificación de los depósitos de amiloide varía del 74% en la AL al 13% en la ATTR, con los valores más bajos en la ATTRwt, debido a que en esta última es frecuente la afectación cardiaca aislada (51).

Si la biopsia extracardiaca es negativa, en presencia de un pico monoclonal no es posible confirmar ni excluir el diagnóstico de amiloidosis AL, y es necesaria la biopsia de un órgano afecto para identificar el tipo de amiloide. Esto es fundamental ya que confirmar el tipo de amiloide va a cambiar el manejo y el pronóstico del paciente. En estos casos hay que hacer una biopsia endomiocárdica; esta estaría indicada de entrada si la única afectación es la cardiaca. Es

INTRODUCCIÓN

importante destacar que una biopsia negativa de un órgano no afecto no excluye la posibilidad de una AC.

La identificación de las fibrillas de amiloide se puede hacer con la tinción de rojo Congo en la muestra de miocardio. Para identificar el subtipo de amiloide, se utilizan técnicas inmunohistoquímicas, las cuales han demostrado buenos resultados en ATTR, y no tan buenos en amiloidosis AL. Cuando las técnicas inmunohistoquímicas no aportan resultados definitivos, las técnicas de espectrometría de masas son el *gold standard* para la identificación del tipo de amiloide (52). Esta técnica solo está disponible en algunos centros de referencia. **Figura 15.**

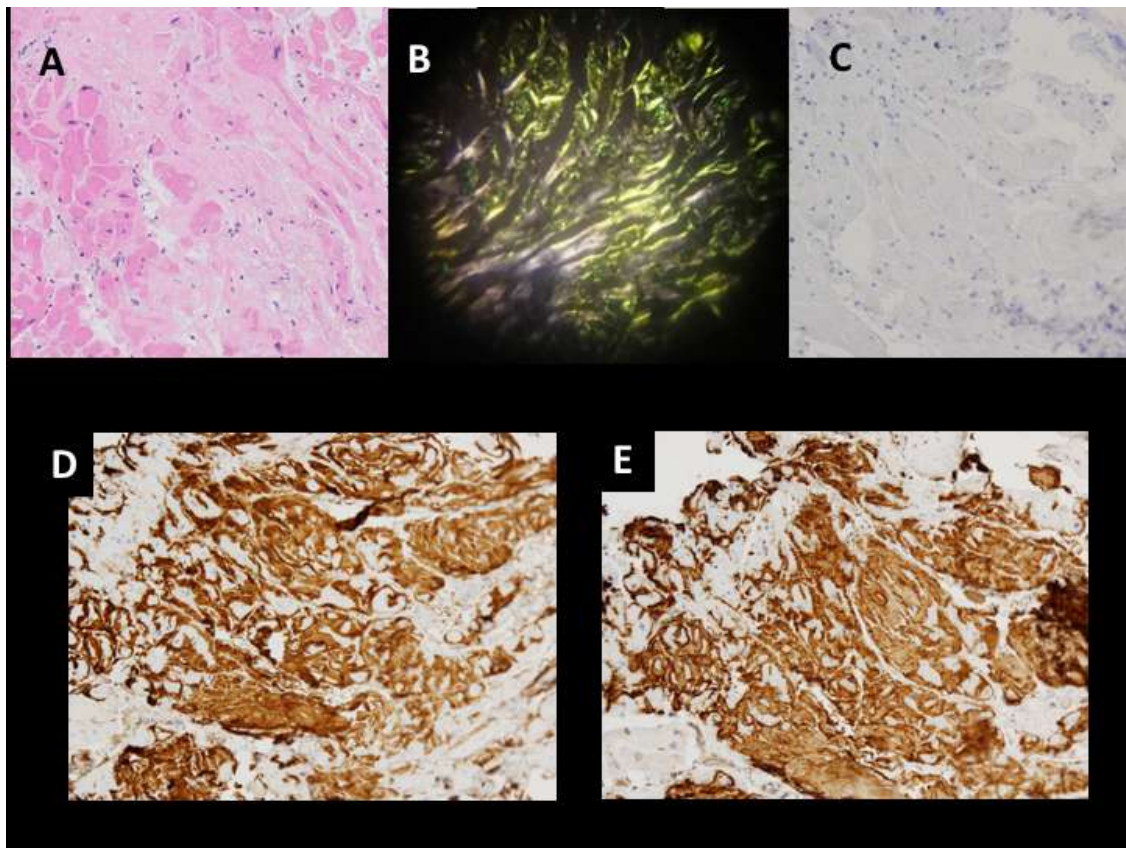


Figura 15. Biopsia endomiocárdica. A) La tinción con hematoxilina-eosina revela depósitos extracelulares amorfos y homogéneos de material eosinofílico entre las células miocárdicas. **B)** La tinción de rojo congo muestra material amorfo con birrefringencia verde manzana con luz polarizada. **C)** Tinción inmunohistoquímica para amiloide A, que no muestra expresión. **D)** Tinción inmunohistoquímica para amiloide P, que muestra expresión intensa. **E)** Tinción inmunohistoquímica para transtiretina que muestra expresión intensa y difusa. Se puede concluir el diagnóstico de AC por transtiretina. Adaptado de referencia (41).

INTRODUCCIÓN

4.2. Ausencia de pico monoclonal en sangre:

Si se descarta la presencia de un pico monoclonal en sangre: puede hacerse un diagnóstico no invasivo. En caso de descartar la presencia de un pico monoclonal en sangre, se puede realizar un diagnóstico no invasivo, sin necesidad de confirmación histológica. En este punto, se recomienda una técnica de imagen para detectar o excluir la presencia de ATTR: la gammagrafía con radiotrazadores derivados del tecnecio. Se han estudiado 3 posibles radionúclidos para el diagnóstico de la AC por TTR: ^{99}Tc -ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (Tc-DPD), el más utilizado en España; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pirofosfato (Tc-PYP) y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonato de hidroximetileno (Tc- HMDP). Se han publicado resultados similares con los tres radionúclidos, con muy buenos resultados en el diagnóstico de AC por TTR. De hecho, el resultado negativo de la gammagrafía permitiría excluir la ATTR con un alto valor predictivo negativo (53). El papel de la gammagrafía sin embargo no es tan útil en la AL, en la que la sensibilidad y la especificidad son menores.

4.2.1 Tc-DPD: Los primeros estudios con Tc-DPD mostraron una especificidad y sensibilidad del 100% para el diagnóstico de ATTR (54); sin embargo, algunos estudios posteriores mostraron una precisión diagnóstica más baja, ya que es posible encontrar una ligera captación del marcador en pacientes con AL (55). La utilidad de los radiotrazadores derivados del tecnecio va más allá, ya que se ha demostrado que la captación de Tc-DPD en gammagrafía puede detectar AC por TTR incluso antes de que haya una expresión ecocardiográfica (56). Esta sospecha puede ser apoyada por los datos de la RMC que también permite una detección más precoz que la ecocardiografía. Al comparar la precisión diagnóstica entre gammagrafía con Tc-DPD y RMC, se vio que ambas técnicas son similares en cuanto a realizar el diagnóstico de ATTR, sin embargo, la gammagrafía con Tc-DPD permite además una mejor cuantificación de la carga de infiltración por amiloide (57). Se ha demostrado además una buena correlación entre los hallazgos en la gammagrafía y los

parámetros ecocardiográficos, así como con el realce de gadolinio en la RMC y con parámetros analíticos como función renal y biomarcadores (58).

4.2.2 Tc-PYP: Los estudios con Tc-PYP han demostrado una sensibilidad del 97% y especificidad del 100% del biomarcador para el diagnóstico de AC por TTR (59). Otros estudios sin embargo han demostrado valores más bajos (sensibilidad 91% y especificidad 92%) (60). En este último estudio se propuso además una valoración cuantitativa de la carga de amiloide, con el cálculo de un ratio entre la captación del corazón/ captación del tórax contralateral. Tras 5 años de seguimiento, demostraron que un ratio > 1.6 se relacionaba con una supervivencia menor. El Tc-PYP por tanto tiene resultados comparables al Tc-DPD y de hecho es el marcador más utilizado en EEUU actualmente (61).

4.2.3 Tc-HMDP: Hay menos estudios sobre Tc-HMDP pero parece que su potencia diagnóstica es similar a los otros radiotrazadores (62).

4.2.4 18-F-Florbetapir: El 18-F-Florbetapir es un nuevo marcador en el diagnóstico por imagen de AC. Se trata de un radionúclido que ha sido aprobado para la detección de proteína beta-amiloide en el cerebro, con una alta sensibilidad para detectar mínimas cantidades de beta-amiloide (63). Se ha demostrado que, en pacientes con diagnóstico histológico de AC, 18-F-Florbetapir permite la detección del 100% de los casos, pudiendo detectar tanto AL como ATTR, aunque sin capacidad de distinguir entre ambas (64,65). La utilidad de este nuevo marcador radica en sus buenos resultados en la detección de AC por AL, que es peor con los derivados del tecnecio.

4.2.5 Componente Pittsburgh B (C-PiB): El C-PiB es un derivado de la tioflavina y se ha utilizado también en la enfermedad de Alzheimer para la detección de beta amiloide. En un estudio realizado en 15 pacientes con diagnóstico histológico de AC, un PET/TC con C-PiB resultó positivo en 13 de estos pacientes, sin que hubiera

INTRODUCCIÓN

ningún falso positivo. Esto lo hace un posible marcador para el diagnóstico no invasivo de AC (66).

Existe una escala para definir el grado de captación del radiotrazador en la gammagrafía (grados de Perugini) (54). El grado 0 sería la ausencia de captación cardiaca con captación ósea normal. El grado 1 sería una captación cardiaca ligera, inferior a la captación ósea del radiotrazador. El grado 2 es cuando la captación cardiaca del radiotrazador es moderada, y la captación del hueso ligeramente atenuada; el grado 3 hace referencia una captación cardiaca intensa con captación ósea ligera o ausente. En pacientes en los que el grado de captación sea bajo (captación grado 1 o incluso grado 2) y en que haya dudas de si se trata de una verdadera captación se puede realizar un SPECT para confirmar la captación cardiaca. **Figura 16.**

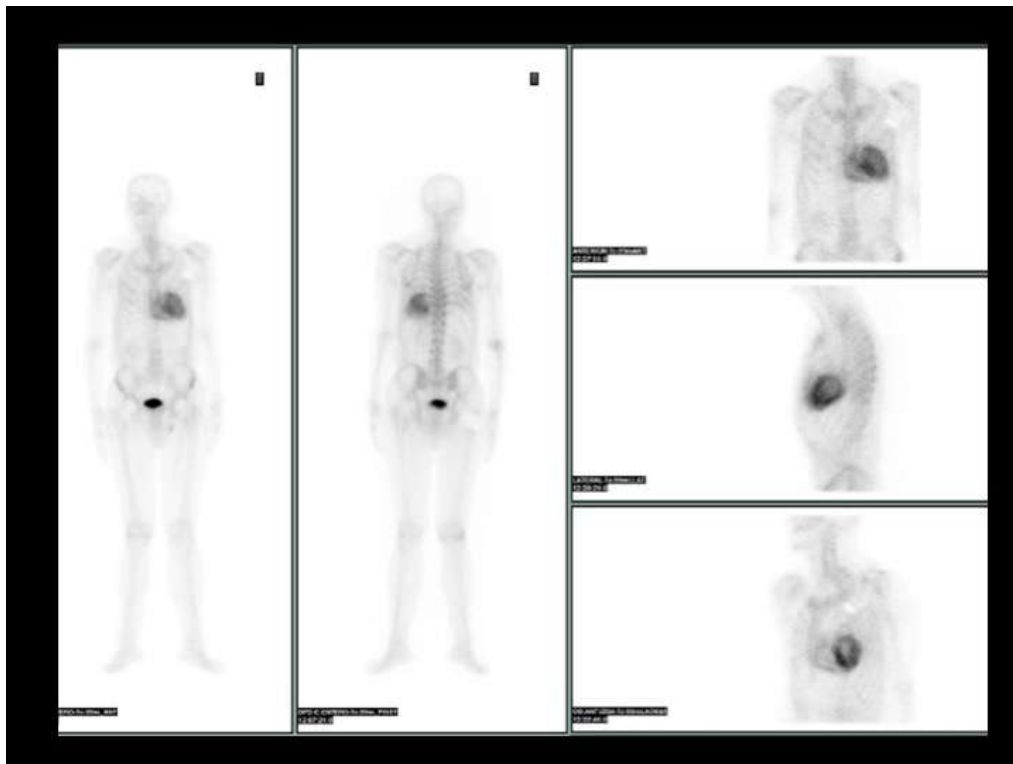


Figura 16. Gammagrafía con ^{99}Tc -DPD. Se objetiva una captación intensa (grado 3 de Perugini) en el ventrículo izquierdo. También hay captación, aunque menos intensa, en el ventrículo derecho. Adaptado de referencia (41).

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, una revisión publicada en *New England Journal of Medicine* ya incluye la gammagrafía con radiotrazadores derivados del tecnecio como parte de algoritmo diagnóstico en pacientes con IC-FEP, para descartar AC por TTR en estos

INTRODUCCIÓN

pacientes(8). Dada la elevada sensibilidad de la técnica, en pacientes en los que se haya podido descartar la presencia de un pico monoclonal y que tienen una gammagrafía con derivados del tecnecio negativa, la probabilidad de que tengan AC es muy baja y en estos casos hay que considerar otros diagnósticos.

4.3. Diagnóstico no invasivo de amiloidosis cardiaca por transtiretina

El diagnóstico no invasivo de AC por TTR se basa en un algoritmo publicado por primera vez en *Circulation* en el año 2016 (67). En pacientes con sospecha de AC, en los que haya excluido un pico monoclonal, y con una gammagrafía con un radiotrazador derivado del tecnecio con un grado de captación al menos 2 o 3, se puede establecer el diagnóstico de AC por TTR con una especificidad del 100% y un valor predictivo positivo del 100%, sin necesidad de confirmación histológica (**Figura 17**). Esta posibilidad ha supuesto una revolución en el diagnóstico de una enfermedad que hasta hoy está infradiagnosticada y que se estima puede ser la causa de ICfEP hasta en el 13% de los pacientes (68).

5. Estudio genético

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de AC por TTR, es necesario determinar si se trata de una forma hereditaria (ATTRh) o una forma salvaje (ATTRwt). Esta diferenciación solo se puede llevar a cabo mediante estudios genéticos. El estudio genético para el gen de la TTR se debe realizar en todos los pacientes, independientemente de la edad. La diferenciación entre ambas formas es crucial debido a que hay diferencias importantes en el fenotipo de presentación, en el pronóstico y en las implicaciones para los familiares (69).

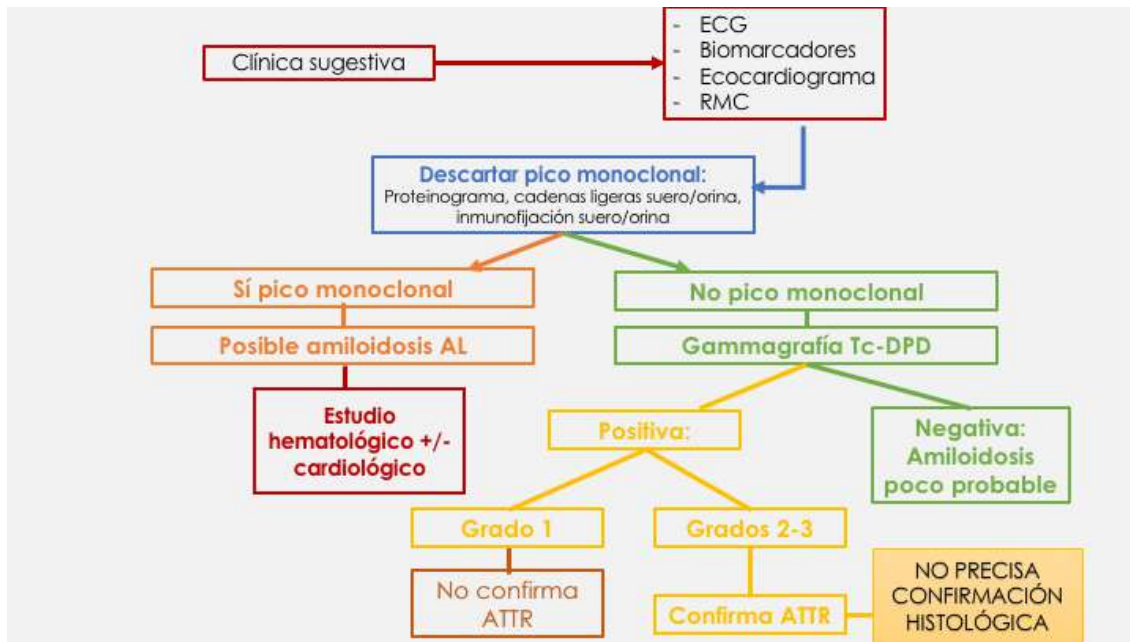


Figura 17. Algoritmo diagnóstico de ATTR.

6. Amiloidosis por transtiretina hereditaria (ATTRh).

Las formas hereditarias de ATTR (ATTRh) pueden estar causadas por múltiples mutaciones en el gen que codifica la proteína de la transtiretina. se considera una enfermedad rara (<1 caso/ 100000 habitantes). La proteína TTR es codificada por un único gen situado en el cromosoma 18(26). Se trata de una enfermedad con herencia autosómica dominante, con penetrancia variable, y se han descrito más de 140 polimorfismos del gen TTR(70). Como consecuencia de la mutación se origina la “amiloidogenicidad”, que consiste en que un aminoácido de la proteína es sustituido por otro, y esto da lugar a la disociación de los tetrámeros de TTR en monómeros, los cuales acabarán formando las fibrillas amiloides. Por ejemplo, en una de las mutaciones más frecuentes, Val122Ile, la sustitución de la valina por isoleucina ocurre en la posición 122 y esto da lugar al proceso de amiloidogénesis.

Los depósitos de amiloide se producen en el corazón, en el nervio periférico, tracto gastrointestinal, vasos y riñón, dando lugar a las diferentes manifestaciones. Las formas con clínica predominantemente neurológica se conocen como Polineuropatías Amiloides Familiares (en inglés: *Familial Amyloid Polyneuropathies- FAP*). La FAP tipo I se caracteriza por

INTRODUCCIÓN

polineuropatía, disfunción autonómica, síndrome del túnel del carpo, afectación cardíaca, diarrea, estreñimiento, impotencia y opacidades vítreas; mientras que la FAP tipo II se caracteriza por polineuropatía, síndrome del túnel del carpo, opacidades vítreas y afectación cardíaca (71). Sin embargo, esta es la clasificación clásica y actualmente se sabe que, dependiendo del tipo de mutación, existen varias combinaciones de esas formas. La afectación cardiológica se caracteriza, como se ha descrito previamente, por diferentes grados de disfunción inicialmente diastólica y finalmente también sistólica. Es la afectación cardíaca la que determina el pronóstico en estos casos. La disautonomía se puede manifestar de diferentes formas, desde la disfunción eréctil hasta alteraciones en la termorregulación. La clínica gastrointestinal varía desde la diarrea al estreñimiento. Por último, los depósitos de amiloide en el humor vítreo se pueden relacionar con alteraciones de la vista.

Es fundamental conocer las principales manifestaciones clínicas de cada forma para un diagnóstico completo y un seguimiento multidisciplinar adecuado. Un mejor conocimiento de la enfermedad ha permitido aumentar su diagnóstico y es frecuente que tengamos que afrontar diferentes tipos de ATTRh y anticiparnos a su curso clínico.

En la **Figura 18** se reflejan las 51 mutaciones mejor conocidas actualmente, en función del fenotipo predominante con el que se presentan.

INTRODUCCIÓN

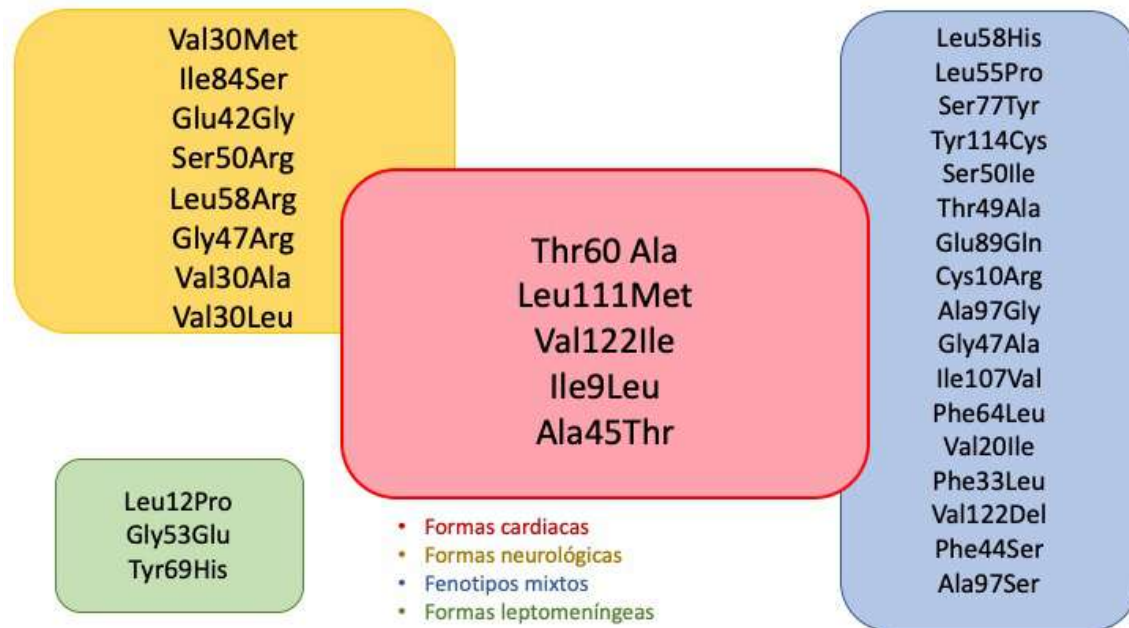


Figura 18. Formas de ATTRh que pueden cursar con afectación cardíaca. El grado de afectación cardíaca puede variar entre las diferentes formas, como se describe en el texto. En rojo, las formas con afectación cardíaca predominante; en amarillo, las formas predominantemente neurológicas; en azul, las formas con fenotipo mixto; en verde, las formas con afectación leptomeníngea.

A continuación, se describen las principales mutaciones que dan lugar a un fenotipo cardiológico, neurológico o mixto. También hay formas que se asocian a síntomas oculares y leptomeníngeos, formas asociadas a patologías tiroideas, formas en las que no se ha descrito patogénesis y mutaciones que resultan protectoras. En la **Tabla 1** se recoge un resumen de las 51 mutaciones mejor descritas y sus principales características.

6.1. Fenotipo predominante cardiológico:

- **Thr60Ala (Treonina- 60- Alanina):** o el *tipo de los Apalaches*, fue descrita (72) como una miocardiopatía de inicio tardío (*late-onset*), en la que la mayor parte de los depósitos de amiloide se producen a nivel cardíaco. Sin embargo, también puede haber afectación neurológica, que implica neuropatía periférica y disautonomía (y se clasificaría clásicamente dentro de los FAP II). Históricamente, estos pacientes han sido erróneamente diagnosticados de amiloidosis AL, lo que puede provocar que estos pacientes sean sometidos a tratamientos quimioterápicos innecesarios. La

INTRODUCCIÓN

supervivencia media es de 6,6 años desde el inicio de los síntomas, u la severidad de la miocardiopatía es la que determina el pronóstico (73).

- **Leu111Met (Leucina-111-Metionina): o el tipo danés;** es una forma predominantemente cardiológica, con debut temprano (en torno a los 40 años) con una supervivencia baja (3 – 6 años) por causa cardiológica. También puede asociar cierto grado de neuropatía, nefropatía y afectación gastrointestinal (74).
- **Val122Ile (Valina- 122- Isoleucina):** es la variante amiloidogénica más común en todo el mundo. Su frecuencia es de 0,0173, y hasta un 3,9% de la población afroamericana es portadora (75). La penetrancia de esta variante es del 100%. Habitualmente tiene un debut tardío (en torno a los 60 años) y la principal manifestación clínica es la miocardiopatía. Sin embargo, también se ha descrito cierto grado de neuropatía. También hay una predisposición para la miositis, debido a que el amiloide se deposita también en los músculos esqueléticos (76). El fenotipo es bastante parecido a la ATTRwt, aunque en la forma Val122Ile la afectación cardíaca suele ser más grave, aún más en los pacientes homocigotos. Debido a su alta frecuencia en la población afroamericana, se ha sugerido un despistaje de ATTRh por Val 122Ile en ancianos de raza negra con afectación cardíaca no explicada (77). De hecho, se encontró en un 10% de afroamericanos mayores de 65 años con IC (77). Debido a su parecido a la ATTRwt (que afecta en torno al 25% de la población >80 años (78)), se ha sugerido que pudieran tratarse de la misma enfermedad. Sin embargo, se ha concluido (79) que la molécula de TTR es normal en los casos de ATTRwt, y que la ATTRh por Val122Ile es una forma rara de amiloidosis distinta de la común ATTRwt. Esta es una de las razones por las que se piensa que puede haber otros mecanismos patogénicos en la ATTR, además de la composición molecular.
- **Ile68Leu (Isoleucina – 68 - Leucina):** descrita en una familia alemana, debuta de forma tardía como una miocardiopatía restrictiva (80). Es endémica del centro y norte de

INTRODUCCIÓN

Italia y presenta una afectación cardíaca similar a la de la ATTRwt, con una supervivencia similar a la de esta última. Los pacientes con formas Ile68Leu suelen presentar más manifestaciones neurológicas leves, así como afectación del túnel del carpo, y hay un predominio masculino (81).

- **Ala45Thr (Alanina- 45 -Treonina):** esta mutación se relaciona con una miocardiopatía que debuta en torno a los 50 años y que puede llevar a la muerte. Asocia además afectación intestinal y genitourinaria, y no suele presentar neuropatía periférica ni afectación ocular (82).

6.2. Fenotipo predominante neurológico:

- **Val 30 Met (Valina – 30 – Metionina):** conocida como FAP I. Es la forma más estudiada, y aunque se puede encontrar en todo el mundo, hay focos endémicos en Japón, Portugal y Suecia, donde se conoce como *ATTR Val30Met endémica*. Hay diferentes haplotipos que se relaciona con diferentes fenotipos y edades de debut. La Val30Met en Japón y Portugal suele tener un inicio temprano (conocida también como forma “*early onset*”), en torno a los 30 años, y es una forma predominantemente neurológica. En esta forma “*early onset*” no suele haber miocardiopatía, aunque puede aparecer en edades más tardías. La disautonomía y los trastornos de la conducción son frecuentes (83). Hay también una forma de debut tardía (“*late onset*”) que es más frecuente en Suecia. En esta forma, que debuta en torno a los 65 años, la enfermedad progresa más lentamente, y la afectación cardíaca es más frecuente.
- **Ile84Ser (Isoleucina – 84 – Serina) (FAP II o tipo Indiana/ Suizo):** se caracteriza por manifestaciones neurológicas que habitualmente comienzan a nivel de las extremidades superiores, incluyendo el síndrome del túnel del carpo (84). En esta forma son frecuentes las opacidades vítreas, y también puede haber afectación cardíaca, aunque la supervivencia es alta (hasta 20 años). La afectación es más leve en mujeres.

INTRODUCCIÓN

- **FAP en Japón:** En Japón se han descrito múltiples FAP, con fenotipo neurológico predominante. Algunos ejemplos son **Glu42Gly (Glutamato -42 – Glicina)**, en la que algunos portadores presentan también afectación cardíaca, **Ser50Arg (Serina – 50- Arginina)** (85) y **Leu58Arg (Leucina- 58- Arginina)**. **Ser50Arg** se ha descrito también en Italia, Francia y México. En México se ha descrito con un cambio diferente en el codón (AGT>AGA en lugar del cambio descrito inicialmente AGT>AGG). **Leu58Arg** se ha descrito también con inicio temprano (en torno a los 40 años) y con afectación predominante de las extremidades superiores, además de opacidades vítreas (86). **Gly47Arg (Glicina – 47 – Arginina)** es otro ejemplo de las FAP descritas en Japón que debuta en torno a los 30 años, con afectación de miembros inferiores y disautonomía, sin asociar opacidades vítreas (87). Esta mutación Gly47Arg también se ha encontrado en Italia, con afectación cardíaca y debut muy temprano (88). **Glu61Lys (Glutamato – 61- Lisina)** también fue descrita en Japón, se presenta como FAP y asocia síntomas gastrointestinales (89) .
- Otras formas con afectación predominantemente neurológica descritas son: Phe33Ile (Fenilalanina – 33 – Isoleucina), también conocida el tipo Judío (90); His90Asn (Histidina- 90- Asparagina) (91); Val30Ala (Valina – 30 – Alanina) (92); Val30Leu (Valina- 30- Leucina) (93); Ala36Pro (Alanina – 36 – Prolina) (94); Lys70Asn (Lisina –70 – Asparagina) (95); Val71Ala (Valina- 71- Alanina) (96,97); Tyr114His (Tirosina – 114 - Histidina) (98); Arg104His (Arginina – 104 – Histidina)(99) y Phe44Ser (Fenilalanina – 33 – Serina)(100).

6.3. Formas con fenotipo mixto:

- **Leu58His (Leucina – 58- Histidina):** incluida en el grupo de FAP II según la clasificación clásica, también se conoce como el **tipo Maryland o alemán**. Fue descrita en 1969 (101), y se caracteriza por la presencia de polineuropatía con túnel de carpo y afectación frecuente de las manos, y asocia una miocardiopatía que es la que condiciona el pronóstico. La principal diferencia con el *tipo Indiana o Suiza* (Ile84Ser)

INTRODUCCIÓN

es que en esta no hay opacidades vítreas. También se ha descrito una variante más agresiva, Leu-55-Pro (Leucina – 55 -Prolina), que también asocia una miocardiopatía que puede causar la muerte en edades tempranas, y esta sí asocia opacidades vítreas extensas (102).

- **Ser77Tyr (Serina- 77- Tirosina):** o el *tipo Illinois o alemán*, la segunda más frecuentes después de Val30Met. Se ha descrito ampliamente en España (103), tiene un debut tardío (60-70 años) y presenta neuropatía periférica y miocardiopatía restrictiva. Otra característica es la malabsorción intestinal. Esta variante tiene una supervivencia larga (12,5 años) (104).
- **Tir114Cis (Tirosina-114-Cisteína):** descrita en Japón (105), debuta de forma temprana con disautonomía y una miocardiopatía de progresión rápida que suele conducir a una muerte temprana.
- **Ser50Ile (Serina- 50- Isoleucina):** Nishi et al (106) describieron en Japón 3 casos con miocardiopatía y sin polineuropatía; sin embargo, Saeki et al (107) describieron la misma mutación en un paciente que asociaba polineuropatía.
- **Thr49Ala (Treonina – 49 – Alanine):** fue descrita inicialmente en Italia (108) y posteriormente en Francia (96), y presenta durante años únicamente opacidades vítreas, asociando de forma tardía polineuropatía y miocardiopatía. En la población descrita en Francia también asociaban túnel del carpo.
- **Glu89Gln (Glutamato – 89 – Glutamina):** descrita en Italia (108), presentan túnel del carpo como manifestación inicial, y posteriormente asocian miocardiopatía y neuropatía.
- **Cys10Arg (Cisteína – 10 - Arginina):** descrita en una familia húngara (que vivía en EEUU) (109), es una polineuropatía de inicio tardío, que asocia disautonomía, afectación intestinal, opacidades vítreas y miocardiopatía restrictiva. No suele haber afectación renal.

INTRODUCCIÓN

- **Ala97Gly (Alanina – 97- Glicina):** inicialmente descrita en Japón, con evidencia de polineuropatía y miocardiopatía, sin asociar disautonomía (110).
- **Gly47Ala (Glicina – 47 – Alanina):** descrita en Italia como una polineuropatía y miocardiopatía restrictiva (111). También asocia disautonomía y síndrome del túnel del carpo (88).
- **Ile107Val (Isoleucina – 107 – Valina):** descrita en pacientes americanos con ascendencia alemana, presencia con polineuropatía, disautonomía, síndrome del túnel del carpo e infiltración muscular (112). Más tarde fue descrita en Francia y estos pacientes también desarrollaron miocardiopatía restrictiva (104). La supervivencia media se estima en 6,8 años.
- **Phe64Leu (Fenilalanina – 64 - Leucina):** descrita en pacientes americanos con ascendencia italiana, como un fenotipo mixto que combina polineuropatía y miocardiopatía de debut tardío (113).
- **Val20Ile (Valina – 20 - Isoleucina):** descrita en una población alemana, asocia síndrome del túnel del carpo, disautonomía, síntomas gastrointestinales y miocardiopatía restrictiva (114,115).
- **Phe33Leu (Fenilalanina – 33 – Leucina):** descrita en una población polaco-alemana, se presenta como polineuropatía y miocardiopatía restrictiva de debut tardío, que asocia síndrome del túnel del carpo, disautonomía y afectación gastrointestinal (113,116).
- **Val122Del (delección en Valina 122):** descrita por primera vez en un paciente ecuatoriano (117), y posteriormente en una familia española (118) como una polineuropatía y miocardiopatía familiar que asocia también disautonomía, síntomas gastrointestinales y síndrome del túnel del carpo.
- **Ala97Ser (Alanina – 97 – Serina):** descrita en pacientes chino-taiwaneses, presentan polineuropatía, disautonomía y síndrome del túnel del carpo, con síntomas gastrointestinales. También asocian miocardiopatía restrictiva (119).

6.4. Otras formas:

- Se han descrito además formas que cursan principalmente con afectación ocular y de las leptomeninges (formas oculoleptomeníneas), como Leu12Pro (Leucina-12 Prolina) (120), Gly53Glu (Glicina-53-Glutamato) (121), Asp18Gly (Aspártico- 18 – Glicina) (122), Phe64Ser (Fenilalanina-64-Serina) (123), Val30Gly (Valina- 30- Glicina) (124), Tyr69His (Tirosina- 69- Histidina) (125) y Ala25Thr (Alanina- 25- Treonina) (126).
- Asimismo, se han descrito formas asociadas a alteraciones tiroideas, como Ala109Thr (Alanina- 109-Treonina) (127) y Ala109Val (Alanina- 109-Valina) (128), y formas en las que no se ha descrito patogenicidad: Tyr116Val (Tirosina-116-Valina) (129) y Gly64Ser (Glicina-64-Serina) (130).
- Se ha descrito también una mutación que podría tener un efecto protector:
Thr119Met (Treonina-119-Metionina). Esta mutación tiene un efecto protector en los portadores de Val30Met, reduciendo las manifestaciones clínicas que esta suele asociar. Los portadores heterocigotos de Val30Met que tienen la mutación Thr119Met en el segundo alelo no suelen presentar clínica de FAP (131). El mecanismo propuesto es que Thr119Met estabiliza el tetrámero de la TTR e impide su disociación, lo que es un paso fundamental para la formación de amiloide (132). Esto también sugiere una diana terapéutica importante.

INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Principales mutaciones descritas en ATTRh

| | | Localización | Polineuropatía | Disautonomía | Leptomeninges | Síndrome del túnel del carpo | Miocardiópatía | Opacidad es vítreas | Gastrointestinales | Otras | Debut temprano | Debut tardío |
|-----------------------|-----------|--|----------------|--------------|---------------|------------------------------|----------------|---------------------|--------------------|------------|----------------|--------------|
| Fenotipo neurológico | Val30Met | Portugal/Japón/Suecia/EEUU (FAP I) | X | X | X | | X | X | X | | X | X |
| | Ile84Ser | Indiana/Suiza/Hungría | X | | X | X | X | X | | | | |
| | Phe33Ile | Israel (<i>tipo Judío</i>) | X | | | | | X | X | | | |
| | His90Asn | Italy(pathogenic)/ Portugal and Germany (non-pathogenic) | X | | | | | X | | | | |
| | Glu42Gly | Japón/Rusia/EEUU | X | X | | | X | | | | | |
| | Ser50Arg | Japón/Italia/Francia/México | X | X | | | X | | | | | |
| | Leu58Arg | Japón | X | X | | X | X | X | | | X | |
| | Gly47Arg | Japón/Italia | X | X | | | X | | | | X | |
| | Glu61Lys | Japón | X | | | | | | X | | | |
| | Val30Ala | Americana (familia alemana) | X | X | | | X | | | | | |
| | Val30Leu | Japón, América, Finlandia | X | X | | | X | | | Nefropatía | | |
| | Ala36Pro | Grecia, Italia, judíos, América Nueva Jersey (familia alemana) | X | | | X | | X | | | | |
| | Lys70Asn | | X | | | X | | X | | | | |
| | Val71Ala | Francia, España | x | X | | X | | X | X | | X | |
| | Tyr114His | Japón | | | | X | | | | | | |
| | Arg104His | Japón | X | X | | | | X | X | | | X |
| Fenotipo cardiológico | Thr60Ala | Tipo de los Apalaches (EEUU), Australia, Alemania, Irlanda | X | X | | X | X | | | | | X |
| | Leu111Met | Tipo danés | X | | | X | X | | X | Nefropatía | X | |
| | Val122Ile | afroamericanos, portugueses | X | | | | X | | | Miositis | | X |
| | Ile68Leu | Alemania, Italia, América | | | | X | X | | | | | |

INTRODUCCIÓN

| | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|------------------|---|---|---|---|---|---|---|-----------------|-----------------------|
| | Ala45Thr | Irlandesa, italiana, americana | | | | X | | X | Genitourinarios | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| Mixed phenotype | Leu58His | Tipo Maryland/alemán (FAP II) | X | | | X | X | | | |
| | Leu55Pro | Taiwaneses, americanos(ascendencia alemana) | X | X | | | X | X | | |
| | Ser77Tyr | Tipo Illinois/alemán. España. | X | | | | X | | X | Nefropatía |
| | Tyr114Cys | Japón | X | X | X | | X | X | | X |
| | Ser50Ile | Japón, España | X | X | | | X | | | |
| | Thr49Ala | Italia, Francia | X | X | | X | X | X | | X |
| | Glu89Gln | Italia | X | | | X | X | | | |
| | Cys10Arg | Familia húngara (EEUU) | X | X | | | X | X | X | X |
| | Ala97Gly | Japón | X | | | | X | | | |
| | Gly47Ala | Italia, Alemania, Francia | X | X | | | X | | | |
| | Ile107Val | América(ascendencia alemana), Francia | X | X | | X | X | | | Infiltración muscular |
| | Phe64Leu | América (ascendencia italiana) | X | | | | X | | | X |
| | Val20Ile | Alemana, americana | | X | | X | X | | X | |
| | Phe33Leu | Polaco-americana | X | X | | X | X | | X | X |
| | Val122Del | Ecuador, España | X | X | | X | X | | X | |
| | Phe44Ser | Americana (ascendencia irlandesa), Japón | X | X | X | | X | X | X | X |
| | Ala97Ser | Chinos-taiwaneses | X | X | | X | X | X | X | |
| | | | | | | | | | | |
| Formas oculoleptomenígeas | Leu12Pro | Inglaterra | X | X | X | | X | X | X | X |
| | Gly53Glu | Francia | | | X | | X | | | |

INTRODUCCIÓN

| | | | | | | |
|--------------|------------------|--|---|---|---|-------|
| | Asp18Gly | Hungría | | X | | |
| | Phe64Ser | Americana, canadiense (ascendencia italiana), inglesa | X | X | | X |
| | Val30Gly | Americana | X | X | | X |
| | Tyr69His | Suecia | | X | X | X |
| | Ala25Thr | Japón | X | X | | Vasos |
| Rol | | | | | | |
| Otros | Tyr116Val | No se ha descrito patogenicidad | | | | |
| | Gly6Ser | No se ha descrito patogenicidad | | | | |
| | Ala109Thr | Hipertiroxinemia eutiroides | | | | |
| | Ala109Val | Hipertiroxinemia eutiroides | | | | |
| | Thr119Met | Rol protector frente a Val30Met | | | | |

*Ala= Alanina; Arg= Arginina; Asn=Asparagina; Cys= Cisteína; EEUU= Estados Unidos; Glu= Glutamato; Gln= Glutamina; Gly= Glicina; His= Histidina; Ile= Isoleucina; Leu= Leucina; Lys= Lisina; Met= Metionina; Phe= Fenilalanina; Pro=Prolina; Ser= Serina; Thr= Treonina; Tyr= Tirosina; Val= Valina.

7. Amiloidosis por transtiretina esporádica (no hereditaria) (ATTRwt).

Las formas no hereditarias de ATTR (salvaje, esporádica, ATTRwt) han sido clásicamente llamadas *amiloidosis senil*. En esta enfermedad se produce una alteración en la proteína TTR de forma esporádica, sin que se haya podido identificar en estos pacientes ninguna de las mutaciones descritas hasta el momento. El diagnóstico diferencial con las formas hereditarias se realiza únicamente mediante estudio genético, ya que el depósito de material amiloide se produce de forma idéntica en ambas entidades. La prevalencia de esta enfermedad no se conoce, pero los últimos datos sugieren que se trata de una entidad infra-diagnosticada, hasta el punto de que es considerada actualmente la forma más frecuente de AC. Múltiples estudios han intentado determinar la prevalencia de ATTRwt. Un estudio en el año 1983 identificó depósitos cardíacos de TTR en el 25% de un total de 85 biopsias realizadas en pacientes mayores de 80 años (78). En un estudio posterior (2008), se realizaron 256 autopsias en octogenarios y también se pudieron identificar depósitos cardíacos de TTR en el 25% de estos pacientes, aunque solo el 5.5% presentaban una afectación moderada o severa (133). En otro estudio más reciente (2014) se realizaron 240 autopsias en 109 pacientes con IC-FEP sin aparentes datos clínicos sugestivos de amiloidosis y en 131 controles. En el grupo de pacientes con IC-FEP, se encontraron depósitos de intensidad moderada-severa en el 5%, lo que sugería ATTRwt como causa principal de la IC. De este grupo de pacientes con depósitos de TTR, el 80% fueron hombres, lo que apoya las hipótesis previas de que la ATTR se asocia con la edad y con el sexo masculino (134).

El estudio más reciente sobre la prevalencia de ATTRwt fue publicado en 2015 en *European Heart Journal* por el grupo del Hospital Puerta de Hierro de Madrid liderado por el Dr. García-Pavía (68). En este estudio se incluyeron 120 pacientes con IC-FEP (FEVI $\geq 50\%$) y espesores de la pared ventricular $\geq 12\text{mm}$. A estos pacientes se les realizó una gammagrafía con Tc-DPD, y fue positiva en 16 (13%). Se realizó un estudio genético para las principales mutaciones

INTRODUCCIÓN

conocidas para el gen de la TTR, y resultó negativo en todos los casos, concluyendo un diagnóstico de ATTRwt en los 16 pacientes. La conclusión que se obtuvo de este estudio es que la AC por ATTRwt es una entidad infra-diagnosticada, y puede ser la causa de ICfEP hasta en el 13% de los casos, en pacientes con HVI ≥ 12 mm. El 13% es un porcentaje alto y considerando el crecimiento de la población anciana, así como el incremento de la incidencia de la ICfEP, es muy importante tener en cuenta la ATTRwt cuando se trate de realizar un diagnóstico diferencial de las posibles causas de ICfEP (8).

La edad de presentación clínica de la ATTRwt suele ser en torno a los 60 años, con una predominancia del sexo masculino (en algunos estudios hasta el 80%) (135).

En esta entidad, la afectación cardíaca es constante y se presenta con las características típicas previamente descritas. La IC suele ser la primera manifestación, y suele asociar FA con un alto riesgo de tromboembolismo y accidentes cerebrovasculares, hasta el punto de que se recomienda iniciar tratamiento anticoagulante en estos pacientes incluso aunque estén en ritmo sinusal. Algunos estudios recientes proponen que el debut de FA no valvular en pacientes ancianos debería ser un dato para iniciar el screening de ATTRwt, dada la tasa de infradiagnóstico de esta entidad (37). Estos pacientes pueden asociar también alteraciones de la conducción y estenosis aórtica degenerativa, la cual puede confundir inicialmente el diagnóstico, aunque es típico en estos pacientes la presencia de una gran hipertrofia desproporcionada para el grado de estenosis aórtica. La ATTRwt también es frecuentemente confundida con MCH. Como datos extracardíacos, es frecuente la asociación con el síndrome del túnel del carpo, que a su vez recuerda a las formas hereditarias de ATTR por Val122Ile, que son fenotípicamente indistinguibles de la ATTRwt. Estos pacientes pueden asociar además estenosis de canal lumbar, así como rotura del tendón del bíceps.

8. Pronóstico:

La identificación del tipo de amiloide que infiltra el corazón es crucial ya que las

INTRODUCCIÓN

estrategias terapéuticas varían según el tipo de amiloidosis. Las diferencias en el pronóstico entre las formas AL y ATTR son importantes, y también lo son los tratamientos que se aplican. Las formas AL tienen un mal pronóstico a corto plazo sin tratamiento, con una supervivencia que va desde los 6 meses al año desde el diagnóstico, con variaciones según el estadio (20). El pronóstico en la ATTR es mucho mejor, y la supervivencia esperada es de varios años, según el estadio.

Clásicamente, el pronóstico de la amiloidosis se relacionaba con el **grosor de la pared ventricular**. Los últimos datos muestran que esta relación no solo no es cierta, sino que un mayor espesor de la pared podría ser un factor protector para una mayor supervivencia. Concretamente, las series que comparan las formas AL, ATTRh y ATTRwt muestran que los mayores espesores se dan en la ATTRwt, que es la forma de mejor pronóstico. En la ATTRwt, los espesores están 3-4mm por encima de la media en relación con las otras formas (39).

El **engrosamiento de las válvulas cardiacas** suele estar presente en las formas ATTR, y se puede explicar por un depósito de material amiloide mas gradual y prolongado en estas formas que en las formas AL, en las que la enfermedad se presenta de forma más aguda o subaguda.

La **FEVI** es un factor pronóstico importante, y suele estar en el límite inferior de la normalidad en la AL, siendo habitualmente normal en la ATTRwt y en la ATTRh. La caída de la FEVI es un factor de mal pronóstico a corto plazo en AC.

La **afectación hemodinámica** es más frecuente en las formas AL, lo que contrasta con el menor engrosamiento de las paredes ventriculares en esta forma. Esto podría estar en relación con la hipótesis de la proteotoxicidad de las pre-fibrillas amiloides circulantes, que jugaría un papel en el desarrollo de la enfermedad. La afectación vascular también es más común en las formas AL, donde se produce un mayor depósito de amiloide a nivel de los vasos. Esto también

INTRODUCCIÓN

podría contribuir en cierto modo generando cierto grado de isquemia miocárdica que puede afectar a la función ventricular, contribuyendo a la mayor afectación hemodinámica en estas formas.

Otras hipótesis que intentan explicar el mejor pronóstico de las formas ATTR se basan en que en estas formas, **el depósito más gradual** permitiría el desarrollo de mecanismos compensatorios, que no estarían presentes en las formas AL debido a la evolución más rápida de la enfermedad.

En cuanto a las **manifestaciones electrocardiográficas**, las formas ATTR suelen presentar mayores voltajes en el QRS que las formas AL. Los voltajes más bajos en las formas AL se podrían explicar por la hipótesis de la proteotoxicidad, que produciría un mayor daño celular en las formas AL a pesar de la menor carga de depósito amiloide. Un ratio voltaje QRS/ masa miocárdica elevado se ha relacionado con un mejor pronóstico de la enfermedad, como ocurre en las formas ATTR (39).

Entre las formas ATTR, la ATTRwt tiene un pronóstico mejor con una progresión más lenta; en la ATTRh el pronóstico viene determinado por el tipo de mutación. Un estudio publicado en 2012 mostro una mayor supervivencia en las formas ATTRwt en comparación con la ATTRh con la mutación Val122Ile (25.6 meses versus 43 meses) (136).

Los diferentes grados de afectación y las variaciones en el pronóstico entre las formas de ATTR pueden tener múltiples explicaciones. Existen **varios tipos de fibrillas amiloide** de acuerdo con su composición molecular, lo cual podría tener importancia en la evolución de la enfermedad (137). El tipo A, que está formado por fibrillas cortas y desorganizadas, que se tiñe de forma débil con rojo congo y muestra una débil refringencia verde con luz polarizada; y el tipo B, que esta formado por fibrillas largas organizadas en haces paralelos, que a veces penetran los miocitos, y que están compuestas de moléculas de TTR virtualmente intactas. El

INTRODUCCIÓN

tipo A lo podemos encontrar en la ATTRwt y en algunas formas de ATTRh; el tipo B solo se encuentra en las formas ATTRh. Esto podría tener importancia en las diferencias en la patogenia de la enfermedad y probablemente tiene relevancia en cuanto a las dianas terapéuticas. Un ejemplo es que se han visto diferencias en los resultados del trasplante de hígado dependiendo del tipo de fibrillas de amiloide que infiltran el corazón (138).

Resulta llamativo que las formas de enfermedad con un mayor grado de afectación morfológica (formas ATTR) tienen un curso de la enfermedad más larvado y un mejor pronóstico a largo plazo, pese a presentarse en pacientes de edad más avanzada. Las hipótesis sobre la toxicidad de las pre-fibrillas circulantes, la generación de mecanismos compensatorios en las formas lentas y la importancia del grado de afectación de otros órganos están por confirmar.

Se han desarrollado varios sistemas de estadiaje, tanto para las formas AL como ATTR, para valorar la supervivencia a largo plazo según el grado de afectación.

8.1. Estadiaje de amiloidosis AL:

Los primeros sistemas de clasificación se basaron en biomarcadores como la troponina T (TnT), la TnI y el NT-proBNP. Dispenzieri et al(139) diseñaron en 2004 un sistema de estadificación en el que utilizaban valores de corte de NT-proBNP <332ng/l, TnT <0.035g/L, TnI <0.1 g/L). El estadiaje se realizaba bien con la combinación de NT-proBNP+TnT o NT-proBNP + TnI. Si ambos valores eran normales, el paciente estaba en estadio I (supervivencia 26-27 meses), si uno de los dos valores estaba elevado se incluía en estadio II (supervivencia 10-11 meses) y si ambos estaban elevados se trataba de estadio III (supervivencia 3-4 meses). Posteriormente Kumar et al(140) añadieron al sistema de estadiaje el ratio de cadenas ligeras afectadas y no afectadas (FLC-diff); establecieron el punto de corte en un ratio $\geq 18\text{mg/dl}$, TnT $\geq 0.025\text{ng/ml}$, NT-proBNP $\geq 1800\text{pg/ml}$. A cada uno de estos parámetros se le daba una puntuación de 1, de manera que se establecía un score de 0 a 3, que a su vez dan lugar a estadios del I al IV. El estadio I son pacientes de bajo riesgo (20-25% de los pacientes con AL), y la mediana

INTRODUCCIÓN

de supervivencia es de 55-94 meses. El estadio II son pacientes de riesgo intermedio (25-30%) y la mediana de supervivencia son de 19-40 meses. El estadio III (riesgo alto, 25-30% de los pacientes) tiene una mediana de supervivencia de 12-14 meses y el IV (riesgo muy alto, 20-25%) tiene una mediana de supervivencia de 5-6 meses. **Figura 19.**

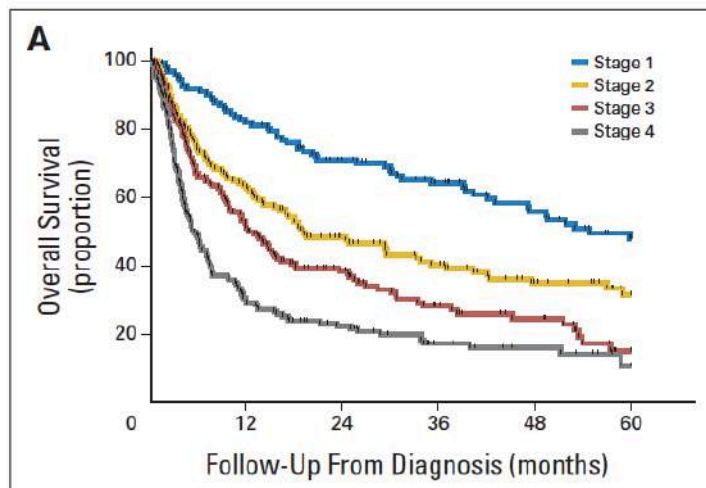


Figura 19. Estadía de amiloidosis AL. Obtenido de referencia (140).

Estos sistemas de estadía se basan en la evidencia de que estos biomarcadores son buenos predictores del pronóstico de la amiloidosis AL. Estudios más recientes han valorado también el papel de la TnT ultrasensible (hsTnT) y han mostrado que valores por encima de 50ng/L se correlacionan con una menor supervivencia (141). En este estudio, en pacientes con elevación moderada de la hsTnT (3-50ng/L), el pronóstico era peor si asociaban espesores de septo interventricular ≥ 15 mm. Otros estudios han demostrado que valores de NT-proBNP >8500 ng/L y valores de tensión arterial sistólica <100 mmHg son factores independientes de predictores de mal pronóstico en amiloidosis AL, con una supervivencia media de 3 meses (142). Otros estudios recientes, han propuesto técnicas de imagen como la deformación miocárdica, también llamado “strain miocárdico” (*global longitudinal strain- GLS*) como predictor de supervivencia en amiloidosis AL, añadiendo valor a los biomarcadores para el estadía de la enfermedad (143). En particular proponen que pudiera considerarse como un parámetro

INTRODUCCIÓN

estándar asociado a los biomarcadores para evaluar aquellos pacientes con amiloidosis AL candidatos a trasplante hematopoyético.

8.2. Estadiaje de amiloidosis ATTR:

Se han descrito dos clasificaciones para el estadiaje de la ATTR. La primera, publicada por Grogan et al en 2016; propusieron un sistema de estadiaje utilizando los valores de corte de NT-proBNP (3000pg/ml) y la Tn T (0.05ng/ml). El estadio I incluía los pacientes que tenían ambos valores por debajo del punto de corte, el estadio II cuando al menos uno de los dos estaba elevado, y el estadio III cuando los dos valores estaban por encima del punto de corte. La supervivencia media a los 4 años fue del 57%, 42% y 18% respectivamente (37). **Figura 20.**

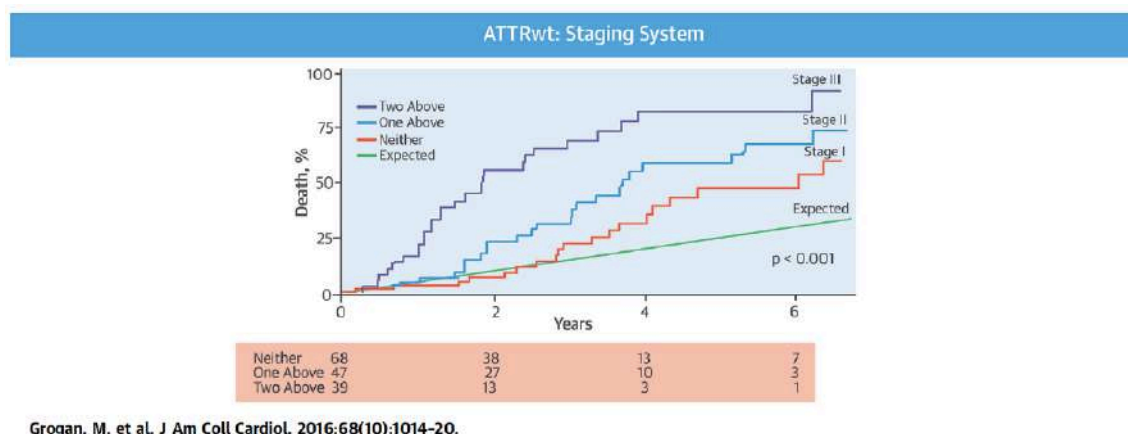


Figura 20. Sistema de estadiaje de ATTR. Obtenido de referencia (37).

La segunda, fue publicada por el grupo de Gillmore en 2017. Propusieron un sistema de estadiaje basado en el proBNP y el filtrado glomerular (FG). El estadio I se definía por valores de NT-proBNP ≤ 3000 ng/L, y FG ≥ 45 ml/min. El estadio III se definía por valores de NT-proBNP > 3000 ng/L y FG < 45 ml/min, y el resto de los pacientes entrarían en el estadio II. La supervivencia media que estimaron fue de 69.2 meses en el estadio I, 46.7 meses en el estadio II y 24.1 meses en el estadio III (144). **Figura 21.**

INTRODUCCIÓN

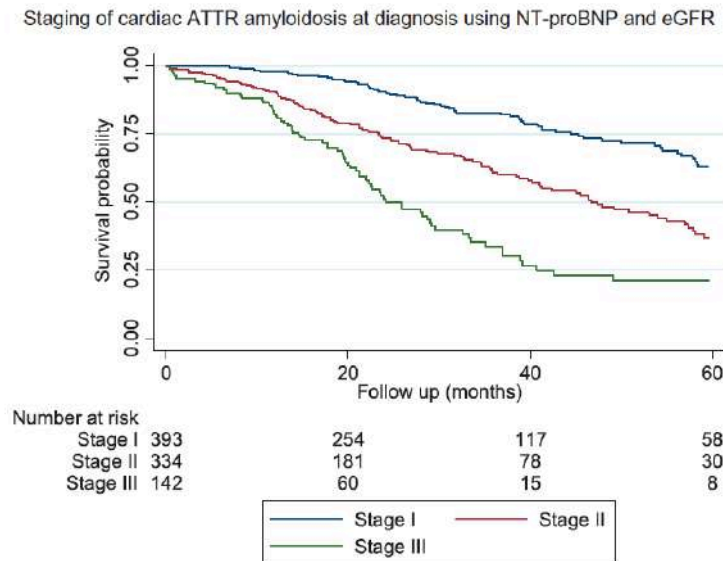


Figura 21. Supervivencia según estadios de ATTR. Obtenido de referencia (144).

9. Enfoque terapéutico

La identificación del subtipo de amiloide es esencial, y la clasificación incorrecta puede tener implicaciones tan graves como la muerte. Hay pacientes con diagnóstico de GMSI y AC que han sido tratados como amiloidosis AL con tratamientos agresivos (y a veces mortales) como quimioterapia y trasplante de médula ósea. Sin embargo, es frecuente la coexistencia de AC por TTR y GMSI, con un manejo muy diferente de la amiloidosis AL. Es por esto que, pese a que se trata de una técnica invasiva, la biopsia endomiocárdica se recomienda cuando el diagnóstico no se ha logrado en los pasos previos. Se necesitan además técnicas inmunohistoquímicas y proteómicas para definir correctamente el tipo de amiloide.

9.1. Medidas generales

Es importante adoptar una serie de medidas generales en el manejo de la AC. Las principales medidas se recogen en el acrónimo CHAD-STOP (145), que indica:

- C (Conduction disturbances prevention- Prevención de alteraciones del ritmo y de la conducción): como se ha descrito, los trastornos de la conducción son muy frecuentes en estos pacientes. Para el implante de marcapasos, las indicaciones son las mismas que

INTRODUCCIÓN

en la población general, aunque se puede considerar también antes de procedimientos de recambio valvular aórtico, especialmente en los procedimientos transcatóter. Por otro lado, la tasa de muerte súbita en estos pacientes es considerable y en algunos casos se recomienda el implante de desfibrilador automático implantable (DAI) como prevención primaria. En un estudio de la clínica Mayo publicado en 2013 en 59 pacientes con AL, ATTRh, ATTRwt y AA con implante de DAI en prevención primaria en 41 de ellos, solo 12 (32%) revivieron descargas apropiadas, la mayoría de ellos con AL. Sin embargo, las terapias apropiadas del DAI no supusieron un aumento de la supervivencia (146).

- H (*High heart rate maintenance*- Mantenimiento de una frecuencia cardiaca alta): la AC es una miocardiopatía restrictiva en la que el llenado ventricular se ve comprometido; en estos casos, la única manera de aumentar la precarga es mediante el aumento de la frecuencia cardiaca. Por ello se desaconseja el uso de fármacos frenadores.
- A (*Anticoagulation*- Anticoagulación): En caso de presentar arritmias auriculares, en la ATTR se recomienda la anticoagulación como norma, independientemente de escalas como CHA₂DS₂VASc (36), debido al alto riesgo embólico que presenta. Se debe iniciar anticoagulación también si hay historia de embolia sistémica o trombosis intracardiaca (145). Estos pacientes tienen un riesgo trombótico muy alto, incluso en ritmo sinusal, se postula que en relación con la disfunción auricular mecánica. Sin embargo, actualmente no se recomienda la anticoagulación sistemática. El uso de amiodarona puede ser útil en estos pacientes, teniendo en cuenta las limitaciones en el uso de otros fármacos.
- D (*Diuretics*- Diuréticos): el uso de diuréticos se debe hacer con precaución, ya que estos pacientes requieren presiones de llenado más altas para conseguir la distensión de un ventrículo rígido, y la reducción de la precarga puede resultar en hipotensión e hipoperfusión cerebral (53).
- STOP: detener terapias con IECAs/ARA II, BB, antagonistas del calcio (ACA), y digoxina. Respecto a los IECAs/ARA II, al igual que ocurre con los diuréticos, hay que tener

INTRODUCCIÓN

precaución con el uso de fármacos vasodilatadores que puedan producir hipotensión, y que además pueden tener repercusiones graves con afectación de la función renal (53). En cuanto a fármacos frenadores como los BB, ACA y digoxina como se ha comentado previamente están desaconsejados en estos pacientes en los que el objetivo debe ser una frecuencia cardíaca alta. Además, en las formas de ATTR, los ACA están relativamente contraindicados, dado que estos pacientes tienen una alta sensibilidad a estas drogas con desarrollo de bloqueos auriculo-ventriculares de alto grado y un importante efecto inotrópico negativo. Esto se podría explicar por la alta afinidad que presentan las fibrillas de amiloide por el calcio, lo cual también explica por qué se unen a los radionúclidos derivados del tecnecio que se suelen usar para la gammagrafía (147). También hay una contraindicación relativa para el uso de digoxina en estos pacientes, dada la afinidad de las fibrillas de amiloide por esta droga, que puede potenciar los efectos de la misma.

9.2. Tratamientos específicos

Además de los tratamientos generales aplicables a todos los tipos de amiloidosis, hay varios tratamientos específicos dependiendo del subtipo.

9.2.1. TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA

Respecto al tratamiento de la ATTR, se han propuesto varios puntos de acción. El primero sería la supresión de la síntesis de la proteína, que puede hacerse mediante trasplante hepático, y mediante los fármacos conocidos como “silenciadores genéticos”, que suprimen la síntesis de la proteína a nivel genético. El segundo punto de acción que se ha propuesto es evitar la disociación del tetramero de la TTR en monómeros que terminan formando las fibrillas amiloides. El último punto de acción sería la eliminación de los depósitos de amiloide una vez que ya se han formado. **Figura 22.**

INTRODUCCIÓN

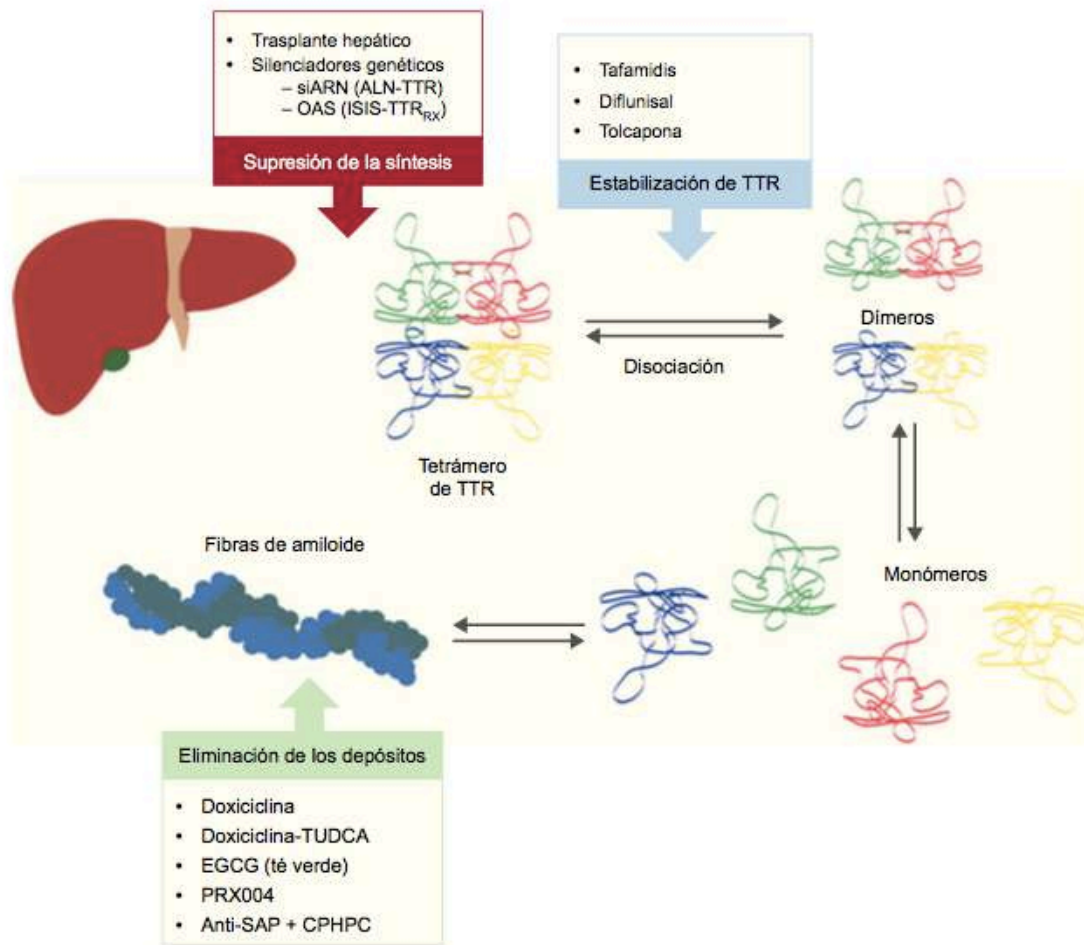


Figura 22. Dianas de tratamiento en la ATTR. Obtenido de referencia (36).

I. Inhibición de la síntesis de TTR mutada:

a. Trasplante hepático y trasplante combinado de hígado y corazón

Dado que el 95% de la TTR se produce en el hígado, el trasplante hepático se ha usado en la ATTRh para reemplazar la forma mutante por la forma wild-type y así detener la formación de amiloide. La mayoría de los trasplantes se han realizado en pacientes con formas ATTRh con una gran afectación neurológica como las formas Val30Met, que tiene un muy mal pronóstico sin tratamiento. Las tasas de supervivencia con el trasplante son buenas, mayores del 50% a los 20 años (148). En pacientes con estadios precoces de la enfermedad se puede prevenir el desarrollo de la neuropatía sensitivo-motora típica. En cuanto a la afectación cardíaca, los resultados no son tan prometedores, ya que, aunque se consigue un enlentecimiento de la

INTRODUCCIÓN

progresión, la enfermedad no se detiene. Se cree que esto puede ser debido al depósito de ATTRwt en el corazón, que procedería del hígado trasplantado. Un estudio demostró que los pacientes con fibrillas tipo A (las que se encuentran en ATTRwt y solo en algunas ATTRh) presentaban un deterioro de la función cardíaca tras el trasplante hepático; sin embargo, los pacientes con fibrillas tipo B (solo se encuentran en formas ATTRh) no desarrollaron afectación cardíaca tras el trasplante hepático. Esto apoyaría la hipótesis de que, tras el trasplante hepático, la afectación cardíaca se relaciona con el depósito de ATTRwt que estarían formadas por fibrillas tipo A (138). Una práctica que se ha llevado a cabo es el trasplante hepático en dominó, en que el hígado de estos pacientes con ATTRh, que suele tener función hepática conservada, se dona a receptores de alto riesgo, los cuales desarrollarán ATTR años más tarde (149). El trasplante hepático sin embargo queda relegado a las formas mutantes y en pacientes jóvenes con estadios incipientes, por lo que no puede aplicarse a la mayoría de los pacientes que constituyen la práctica clínica.

b. Inhibición de la expresión del gen de la TTR (silenciadores genéticos): Patisiran, Revusiran, Inotersen

El ARN de interferencia (siRNA) y los oligonucleótidos antisentido (OAS) son terapias que interfieren en los mecanismos celulares de expresión genética y eliminan el ARN mensajero, que es esencial para la síntesis de la proteína.

- i) **Patisiran** (estudio Patisiran – APOLLO) es un ARN de interferencia (siRNA) que bloquea la expresión de TTR tanto en su forma mutante como en su forma wild-type. Un estudio en fase II demostró una reducción de la TTR circulante en pacientes con ATTRh y polineuropatía contra placebo (150). El estudio APOLLO, en fase III (151), que incluyó 225 pacientes con ATTRh y polineuropatía mostro una mejoría significativa en el estado neurológico en el grupo de Patisiran versus el grupo placebo. Los efectos adversos fueron similares en el grupo de Patisiran y en el grupo

INTRODUCCIÓN

placebo. En el subgrupo de pacientes con afectación cardíaca en el estudio APOLLO (n=126), se objetivó una menor caída de la FEVI y menor aumento de los volúmenes telediastólicos en el grupo de Patisiran frente al grupo placebo. Asimismo, se objetivó una reducción en el grosor de la pared ventricular y los niveles de proBNP respecto a las características basales. El Patisiran por tanto favorecería el retraso del deterioro de la función cardíaca, así como del remodelado.

- ii) **Revusiran** es otro siRNA cuyos efectos fueron testados en el estudio ENDEAVOUR, que sin embargo tuvo que ser finalizado por una mayor mortalidad en el grupo del fármaco que en el placebo (152).
- iii) **Inotersen** es un OAS que inhibe la producción de TTR mutante y wild-type. En un estudio publicado en 2017 que comparaba Inotersen frente a placebo, los pacientes en el grupo de Inotersen mostraron una estabilización de la masa ventricular, de los valores de *strain* longitudinal y en la prueba de la marcha de 6 minutos (153). Más adelante en 2019, el estudio NEURO-TTR en 172 pacientes con ATTRh y polineuropatía, mostro una mejoría de las escalas de afectación neurológica en el grupo de Inotersen frente a placebo (154). El 63% de los pacientes tenía afectación cardíaca, pero sin embargo el estudio no permitió obtener conclusiones sobre los efectos cardiológicos del Inotersen.

II. Estabilización del tetrámero

a. Estabilizadores selectivos: Tafamidis y AG10

- i) **Tafamidis** es una molécula que se une a los sitios de unión de la T4 en la proteína de la TTR y así evita la disociación del tetrámero. El fármaco está aprobado para el tratamiento de las formas neurológicas incipientes de ATTRh. Un estudio en 2013 en pacientes con ATTRh (no solo en su manifestación neurológica) mostró que Tafamidis era efectivo en la estabilización del tetrámero de TTR, sin sufrir deterioro de parámetros de función cardíaca ni empeoramiento de la clase funcional (155).En

INTRODUCCIÓN

2018 se publicaron los resultados del estudio ATTR-ACT, un estudio en fase 3 que incluyó 441 pacientes con AC por TTR (156). La presencia de miocardiopatía por ATTR se definió por historia de IC, HVI por ecocardiograma o demostración de depósitos de amiloide tipo TTR. Los pacientes fueron randomizados a Tafamidis (dosis 80mg o 20mg) contra placebo, con un seguimiento de 30 meses, observándose una disminución de las tasas de mortalidad por cualquier causa a partir de los 18 meses del inicio del tratamiento y reducción de la hospitalización por causa cardiovascular. El efecto tardío sobre la mortalidad se explica por el efecto de estabilizador de tetrámero del Tafamidis, que actuaría como fármaco modificador del curso de la enfermedad. En el subgrupo de pacientes en clase funcional III de la clasificación New York Heart Association (NYHA), se objetivó un aumento de las tasas de hospitalización por causa cardiovascular. Esto se ha atribuido a que el aumento de la supervivencia provocado por el fármaco (157). En el grupo de Tafamidis se observó una mejoría sintomática (mejoría en los parámetros de la prueba de la marcha de 6 minutos) y de la calidad de vida según el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, sin presentar una mayor tasa de efectos secundarios frente a placebo. Tafamidis ha sido designado por la FDA como Terapia Innovadora para el tratamiento de pacientes con miocardiopatía por ATTR, a la espera de la evaluación del fármaco como terapia para esta enfermedad.

ii) **AG-10** es un estabilizador de tetrámero que ha sido estudiado en un ensayo randomizado en fase 2, en 49 pacientes con miocardiopatía por ATTR (ATTRh y ATTRwt), con dos grupos de tratamiento (400 y 800mg frente a placebo). En los grupos del fármaco se objetivó una estabilización casi completa de la TTR y un aumento de los niveles de TTR sérica (se considera como marcador positivo porque reduciría los niveles de depósito tisular de TTR).

b. Estabilizadores no selectivos: Diflunisal

i) Diflunisal es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), que ha mostrado efectos estabilizadores del tetrámero *in vitro*. Los efectos de este fármaco son aquellos asociados a los AINEs, los cuales pueden precipitar una descompensación en pacientes con afectación cardiológica, además de los efectos gastrointestinales. En un estudio en fase III en pacientes con ATTRh y afectación neurológica, el tratamiento con diflunisal mostró una reducción de la progresión de la enfermedad neurológica (158), pero los efectos cardiológicos no fueron significativos.

III. Inhibición de la disociación de tetrámeros y la agregación de oligómeros: 3-galato de epigallocatequina (EGCG)

La 3-galato-epigallocatequina es una sustancia presente en el té verde, que tiene la capacidad de estabilizar el tetrámero de TTR impidiendo su disociación, así como de inhibir la agregación de los oligómeros (resultado del tetrámero disociado) en fibrillas de amiloide(159). En un estudio en pacientes con miocardiopatía por ATTR (tanto ATTRh como ATTRwt) se comparó el efecto de la epigallocatequina frente a tratamiento de soporte, sin cambios significativos en la función cardíaca (159).

IV. Degradación y reabsorción de fibrillas amiloides

a. Doxiciclina y ácido ursodeoxicólico (TUDCA)

La doxiciclina es un antibiótico del grupo de las tetraciclinas, ampliamente utilizado. Este fármaco en combinación con ácido tauroursodeoxicólico ha demostrado en un modelo animal un efecto sinérgico en la disgregación de las fibrillas de amiloide por TTR, favoreciendo su degradación por los macrófagos (160). En un ensayo en fase II realizado en 2012 con pacientes con ATTR se objetivó un aumento de los valores de proBNP en los pacientes que recibieron el fármaco (161). Posteriormente en 2017 un nuevo estudio demostró una buena tolerancia sin progresión de la afectación cardíaca (162).

b. Anticuerpos anti-amiloide sérico P o anti-fibrillas de amiloide

i) Amiloide sérico P (SAP): El SAP es una proteína fisiológica de síntesis hepática, que estabiliza los depósitos de amiloide evitando su degradación. Se propuso como diana terapéutica ya que su eliminación haría más vulnerables los depósitos de amiloide. En 2002 se inició un estudio con Miridesap, una molécula que se une al SAP y favorece su eliminación hepática(163). Este estudio demostró una reducción del SAP circulante. En 2015 un estudio en fase I demostró que el Miridesap producía una reducción de los depósitos de amiloide en los diferentes órganos, pero este estudio excluyó a pacientes con afectación hepática (164). Por último, en 2018 una continuación del estudio previo incluyó a pacientes con afectación cardíaca sin poder demostrar beneficio del fármaco (165). Posteriormente, se inició un estudio en fase II en pacientes con miocardiopatía por ATTR, a los que se administraba Miridesap y anticuerpos antiSAP con el fin de determinar si se asociaba a una reducción en la carga de infiltración por amiloide; sin embargo, en agosto de 2018 se suspendió el estudio y de momento se ha parado la evaluación de esta vía de abordaje.

ii)Anticuerpos monoclonales (PRX004): Por otro lado, algunos estudios están valorando el papel de anticuerpos monoclonales (PRX004) que se unen específicamente a la proteína de la TTR y favorecen su fagocitosis (166).

9.2.2. TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS AL

En cuanto al tratamiento de la AL, las terapias van dirigidas a eliminar las células plasmáticas amiloidogénicas, y tienen efectos muy significativos en la supervivencia de estos pacientes. Los primeros tratamientos quimioterápicos se basaban en el fármaco melfalan, y tenían poco impacto sobre la enfermedad cardiológica. Además, asociaban una alta mortalidad en relación con el tratamiento en pacientes con afectación cardíaca importante. Posteriormente

INTRODUCCIÓN

se empezaron a utilizar los inhibidores del proteasoma, que son mejor tolerados y que han demostrado un efecto beneficioso significativo (167). Actualmente, el fármaco más utilizado es bortezomib, que en combinación con dexametasona y dosis bajas de ciclofosfamida, tiene una buena tolerancia incluso en pacientes con afectación cardiológica. El uso de fármacos inmunosupresores como la lenalidomida se ha relacionado con la elevación de biomarcadores como el NT-proBNP, por mecanismos que se desconocen (168). Por otro lado, el autotrasplante de células madre quedaría como última opción en pacientes que no han respondido a los tratamientos descritos (169).

De forma paralela a los tratamientos que se están desarrollando para la ATTR, se han propuesto varias terapias dirigidas a las diferentes fases del depósito de amiloide para la AL. Se ha estudiado la administración de doxiciclina en combinación con la quimioterapia para la eliminación de los depósitos de amiloide. Asimismo, también se han propuesto tratamientos con anticuerpos directamente dirigidos contra los agregados de fibrillas amiloides. El trasplante cardíaco es la última opción en pacientes con afectación cardíaca severa y en aquellos en los que la quimioterapia se considera demasiado arriesgada por su afectación cardíaca. Tras el trasplante, la quimioterapia es esencial en pacientes con enfermedad hematológica activa, para evitar que la enfermedad progrese sobre el corazón trasplantado.

INTRODUCCIÓN

Recapitulación

La ICfEP es una entidad cada vez más frecuente y que supone un problema real en el sistema de salud, con un importante impacto económico. La AC y especialmente las formas wild-type de ATTR, son una causa importante de ICfEP. La cardiomiopatía por ATTR es una enfermedad infradiagnosticada, y cuyo diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. La prevalencia de esta enfermedad, sin embargo, se desconoce. Como se muestra en la **Figura 23** (28), el número de casos diagnosticados desde 2010 hasta la actualidad ha ido en aumento, y esto se debe probablemente a la posibilidad del diagnóstico no invasivo mediante la gammagrafía. Además de varias terapias en desarrollo, actualmente disponemos de Tafamidis, un fármaco que ha logrado una reducción de la mortalidad de estos pacientes, lo que cambia drásticamente el manejo y pronóstico de estos pacientes. La aparición de Tafamidis y su mayor eficacia en estadios tempranos hace crucial la identificación precoz de esta enfermedad.

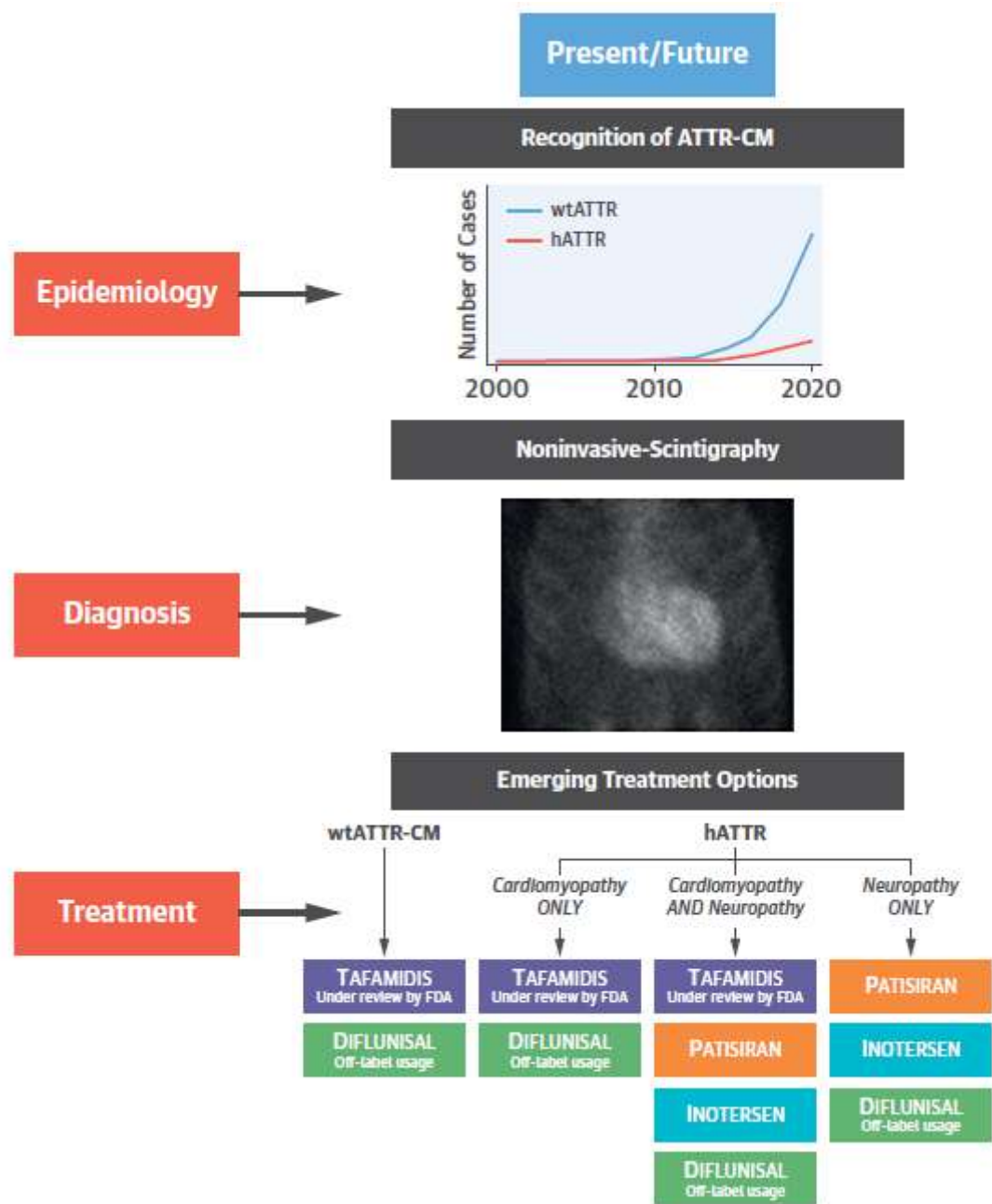


Figura 23. Evolución de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Obtenido de referencia (28).

HIPÓTESIS

Hipótesis del estudio:

La evolución natural de la amiloidosis cardiaca comienza por un depósito de material amiloide en el miocardio. Este depósito va progresando y es en estadios posteriores cuando se producirá la hipertrofia ventricular. Nuestra hipótesis es que con las técnicas de imagen actuales se podría detectar la afectación cardiaca incluso antes que en la fase de hipertrofia. Cuanto antes se detecte la enfermedad, más impacto beneficioso tendrán los posibles tratamientos específicos identificados recientemente. En este sentido, nos planteamos estudiar la prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes con IC-FEP que todavía no presentan hipertrofia ventricular izquierda significativa.

OBJETIVOS

Objetivos del estudio:

Determinar la prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección de ventrículo izquierdo conservada y sin hipertrofia ventricular izquierda significativa medida por ecocardiografía.

MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, de un solo centro. Solo aquellos pacientes que firmaron un consentimiento informado fueron incluidos (ver **Anexo II**). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Fundación Jiménez Díaz con referencia PIC 54/2017_FJD y fecha 19 de junio de 2017. Los pacientes incluidos se sometieron a una analítica de sangre y orina para descartar la presencia de pico monoclonal. Posteriormente se les realizó una gammagrafía con 99-Tc DPD. La gammagrafía con 99-Tc DPD se programaba en el momento de la inclusión; el momento de realización de la prueba dependía de citaciones del servicio de Medicina Nuclear. En caso de que la gammagrafía fuera positiva para ATTR los pacientes eran remitidos al Servicio de Genética para descartar la forma hereditaria de esta enfermedad. Posteriormente se realizó un seguimiento clínico de hasta dos años. Todo ello forma parte del manejo clínico habitual de estos pacientes.

2. Población del estudio

Los pacientes han sido reclutados durante su ingreso en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (FJD). Todos los pacientes tenían un diagnóstico de ICFEP (ver criterios de inclusión) en el momento del ingreso.

La selección de pacientes se realizó en el laboratorio de imagen de FJD. Todos los pacientes ingresados en el hospital por insuficiencia cardiaca se realizan ecocardiograma en este laboratorio salvo muy escasas excepciones, por lo que no hubo sesgo de selección.

3. Criterios de inclusión

- Firma del consentimiento informado.
- Pacientes mayores de 18 años.

MÉTODOS

- Pacientes ingresados con signos y síntomas diagnósticos de IC (como presencia de crepitantes a la auscultación pulmonar o congestión pulmonar en radiografía de tórax o presencia de tercer tono) y/o si disponíamos de péptidos natriuréticos elevados (BNP > 100pg/ml o NT-proBNP >300pg/ml) al ingreso, de acuerdo con las guías actuales (1).
- FEVI \geq 50% durante el ingreso índice.
- Espesor de paredes de VI <12mm por ecocardiografía durante el ingreso índice.

4. Criterios de exclusión

- Presencia de pico monoclonal detectado en sangre o en orina, que tras estudio por parte del servicio de Hematología se concluye que se trata de un mieloma múltiple o linfoma linfoplasmocítico.
- Presencia de alguna cardiopatía conocida que justifique la insuficiencia cardiaca como por ejemplo valvulopatías moderada-severas (con la excepción de estenosis aórtica, dada la frecuente coexistencia), prótesis valvular, bloqueo AV segundo grado avanzado o tercer grado, anemia severa.
- Estudio previo con gammagrafía Tc-DPD positivo para amiloidosis cardiaca.
- Contraindicación para gammagrafía (alergia al radionúclido empleado, embarazo...)
- Cualquier anomalía clínicamente significativa detectada en el momento de la selección que a juicio del investigador o de cualquiera de sus investigadores subordinados pueda impedir la finalización con seguridad del estudio o limitar la evaluación de los criterios de valoración, como, por ejemplo, enfermedades sistémicas importantes o pacientes con una corta esperanza de vida.

MÉTODOS

5. Pruebas diagnósticas realizadas

Las pruebas diagnósticas se realizaron en FJD. Tras firmar el consentimiento informado, los pacientes incluidos en el estudio se sometieron a una analítica de sangre, que incluía hemograma, bioquímica, proteinograma en suero, detección de cadenas ligeras en sangre y orina, inmunofijación en sangre y orina. Se recogieron datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular, historia clínica y datos ecocardiográficos.

Posteriormente se les realizó una gammagrafía con el radiotrazador utilizado en España como parte de la práctica clínica habitual para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca, 99-Tc DPD.

A los pacientes con una gammagrafía Tc-DPD positiva sugestiva de AC, se les informó y fueron remitidos al Servicio de Genética, donde recibieron consejo genético pre-estudio, tal y como es habitual en la práctica clínica habitual del servicio. Tras firmar el consentimiento informado para diagnóstico genético, se les realizó un estudio genético para evaluar la presencia de mutaciones descritas en el gen de la TTR asociadas a AC, mediante la secuenciación del gen completo de la proteína TTR. La extracción de muestras fue de sangre o saliva. Además, se invitó a estos pacientes a donar el excedente de su muestra al biobanco de la FJD, para la extracción de RNA, así como conservar el DNA, para futuras posibles investigaciones sobre IC. En caso de plantearse estas, se procederá a someter el protocolo a la evaluación del comité ético correspondiente.

Asimismo, tras realizarse el estudio y obtenerse los resultados, en todos los casos se procedió de acuerdo con la práctica habitual del Servicio de Genética, esto es, entregando el informe con los resultados (tanto si presentan una mutación, como si no la presentan), en una nueva consulta de Genética, que incluye el consejo genético post-prueba, con las consideraciones habituales para otros familiares en riesgo, entre otras.

Dichos informes, salvo voluntad expresa del paciente en contra, están disponibles en la historia clínica del paciente, por lo que pueden ser conocidos y consultados por los clínicos que realizan el seguimiento del paciente, facilitando su control.

MÉTODOS

Posteriormente se realizará un seguimiento como se indica.

6. Bases de datos

Para la recogida de datos se han utilizado dos bases de datos diferentes:

- Base de datos 1: con los datos potencialmente identificativos (nombre, número de historia clínica, edad) y asignación de un número de estudio (sin relación alguna con su número de historia clínica).
- Base de datos 2: número de estudio de paciente y resto de datos. Esta base de datos aislada no permite realizar ninguna identificación del paciente.

El trabajo se ha realizado con datos anónimos y codificados. El fichero con datos personales no se ha incluido en los dispositivos móviles externos (pen drive, Smartphone, ordenadores portátiles, etc.). Solo se ha trabajado con bases de datos codificadas y no es posible inferir la identidad del participante. Todos los investigadores se han comprometido a conocer y cumplir la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal y principios éticos básicos de la investigación con muestras biológicas.

En concreto, declaran haber leído y comprendido la Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de protección de datos de carácter personal, así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, además de la Ley 14/1986 General de Sanidad y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. Únicamente el código permitirá a los investigadores responsables hacer corresponder las muestras biológicas y los datos con las personas participantes. Estos datos formarán parte de un fichero automatizado y/o manual cuya finalidad es la de gestionar su historia clínica y que estará ubicado en la Fundación Jiménez Díaz. El

MÉTODOS

responsable del fichero es la Dirección Médica de la Fundación Jiménez Díaz con domicilio en la Avda/ Reyes Católicos nº 2 Madrid (28040), dónde el participante podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que en aplicación de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos legalmente le asisten. Ninguno de los datos personales será transferido, únicamente algunos de los datos clínicos, codificados y sin ninguna identificación personal del participante serán introducidos en bases de datos restringidas a la que sólo los investigadores pueden acceder. Los resultados del estudio podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos, publicaciones científicas o con fines docentes, manteniendo una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

Teniendo en cuenta que el estudio utiliza muestras para el estudio de genes, se respetarán los principios de la Declaración de Helsinki, los contenidos de la Declaración Universal de la UNESCO, y la ratificación del Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina; BOE n. 251 de 20/10/1999).

Los investigadores se obligan a mantener absoluta confidencialidad sobre cualquier dato que pudiera conocer con ocasión de la realización del trabajo, especialmente los de carácter personal, que no podrán copiar o utilizar con fin distinto al que este determinado, ni tampoco ceder a otros ni siquiera a efectos de conservación.

7. Variables recogidas

Se han recogido las siguientes variables:

- Número de paciente
- Fecha de ingreso
- Edad
- Sexo

MÉTODOS

- Tabaquismo
- Talla
- Peso
- Hipertensión arterial: definida según las actuales guías europeas (ESC Guidelines) para el manejo de la hipertensión arterial (170).
- Diabetes: definida según los criterios diagnósticos actuales recogidos en las guías europeas (ESC Guidelines) de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares (171)
- Dislipemia: definida según las actuales guías europeas (ESC guidelines) para el manejo de dislipemias (10).
- Tratamiento recibido
- Cardiopatía isquémica definida como la presencia de estenosis >70% en cualquiera de las arterias coronarias o >50% en el tronco coronario izquierdo, independientemente de que hayan requerido tratamiento médico, percutáneo o quirúrgico.
- Fibrilación auricular
- Portador de marcapasos
- Leucocitos
- Porcentaje de neutrófilos
- Hemoglobina
- Volumen corpuscular medio
- Plaquetas
- Creatinina
- Filtrado glomerular
- Natremia

MÉTODOS

- Potasemia. Se creó además una variable que recogía aquellos pacientes que presentaban una potasemia $>5\text{mEq/L}$ al ingreso.
- Péptidos natriuréticos. Se recogieron los valores de BNP y NT-proBNP. Como se ha mencionado en los criterios de inclusión, uno de los criterios diagnósticos de IC son $\text{BNP}>100\text{pg/ml}$ o $\text{NT-proBNP}>300\text{pg/ml}$ al ingreso (1). Además, creamos otra variable, “péptidos natriuréticos elevados” que se definió como niveles de BNP o NT-proBNP iguales o mayores a la mediana ($\text{BNP}>513,4\text{pg/ml}$, $\text{NT-proBNP}>3.897,8\text{pg/ml}$).
- Proteinograma
- Inmunofijación
- Datos ecocardiográficos:
 - Función sistólica
 - Función diastólica: clasificada como normal, indeterminada o disfunción diastólica (172).
 - Diámetro aurícula izquierda
 - Diámetro aurícula derecha
 - Dilatación auricular izquierda: definida como diámetro máximo en el eje paraesternal largo $\geq 35\text{mm}$ o cuando el diámetro supero-inferior en el plano de 4 cámaras era $\geq 53\text{mm}$ (173).
 - Diámetro VI
 - Diámetro VD
 - Espesores ventrículo
 - Valvulopatía aórtica: la presencia de estenosis aórtica severa definida según las guías europeas (ESC guidelines) en manejo de valvulopatías (174).
- Captación en gammagrafía con derivados del tecnecio, clasificada según los diferentes grados de captación según la escala de Perugini (54).

MÉTODOS

8. Seguimiento

En todos los pacientes incluidos en el estudio se les ha realizado un seguimiento clínico mediante la revisión de la historia clínica web de la FJD y de la Comunidad de Madrid (sistema Horus) y mediante llamada telefónica que se ha realizado periódicamente hasta completar un seguimiento máximo de 2 años.

Las variables que se han analizado son:

- Mortalidad
- Reingresos por IC
- Fecha de último contacto vital

9. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas están representadas como medianas (rango intercuartílico).

Las variables cualitativas aparecen como porcentajes.

La normalidad de las variables se contrastó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov o de Saphiro-Will. Para comparar los valores basales y finales entre los dos grupos de tratamiento se usó la prueba de Chi-cuadrado o test de Fisher si eran cualitativas. En el caso de las variables cuantitativas se usó la T de Student o la prueba de Mann-Whitney, según si la distribución era normal o no respectivamente.

Para predecir un objetivo a 2 años, realizamos un análisis univariado mediante regresión de Cox para todas las variables. A continuación, con las variables con p-valor <0,2 en el análisis univariado, realizamos un análisis multivariado para determinar si alguna de las variables podía predecir eventos de forma independiente.

Utilizamos las curvas de Kaplan-Meier y el test de log-rank para comparar el tiempo hasta el evento en aquellas variables que se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar los eventos definidos.

MÉTODOS

Los análisis se realizaron con SPSS 19.0 (SPSS Inc., New York). Se consideraron significativos los tests con p-valor <0,5.

10. Gestión de los datos

Los datos personales de los pacientes han sido tratados de forma anónima para los fines del estudio. En caso de estudio positivo para AC por TTR ha quedado recogido en su historia para su adecuado manejo médico y se ha informado al paciente de lo mismo.

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/199, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y del R.D. 994/99 de Medidas y Seguridad, al firmar el consentimiento, el participante accede a que el médico, el estudio y su personal recojan y procesen los datos generados de los estudios de imagen. Se comprometen a conocer y cumplir la “Política de seguridad de la información en el ámbito de la Administración Electrónica y de los sistemas de información de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid”, publicado en la Orden 491/2013, de 27 de junio y todas las políticas, normas y procedimientos de la CSCM y/o del Hospital que emanen del citado código. Los datos del participante serán empleados para fines de administración y realización del estudio, investigación y análisis estadístico. La autorización del uso de los datos del participante del estudio no tiene una fecha de caducidad concreta, pero el participante podrá retirarla cuando lo desee comunicándolo al médico del estudio. Los resultados del estudio pueden publicarse en la literatura médica, aunque, por supuesto, no se revelará su identidad.

RESULTADOS

1. Población del estudio

Entre el 17 de julio de 2017 y el 20 de enero de 2020 se identificaron 329 pacientes ingresados en FJD con diagnóstico de IC con FEVI $\geq 50\%$ y espesores de VI $< 12\text{mm}$. De estos, 48 pacientes (14,6%) rechazaron participar en el estudio. Otros 155 (47,1%) pacientes fueron excluidos por cumplir determinados criterios de exclusión: 1 paciente (0,3%) por diagnóstico de mieloma múltiple, 42 pacientes (12,8%) por presentar cardiopatías conocidas que podían justificar la clínica de IC, y 112 pacientes (34%) por motivos clínicos (ver **Figura 24**).

Se incluyeron finalmente 126 pacientes (38,9% de los identificados en primer screening). De estos, 63 pacientes (50%) no se realizaron gammagrafía por abandono del estudio previo a la prueba o fallecimiento. Otros 63 pacientes (50%) sí se realizaron el estudio con gammagrafía (**Figura 24**).

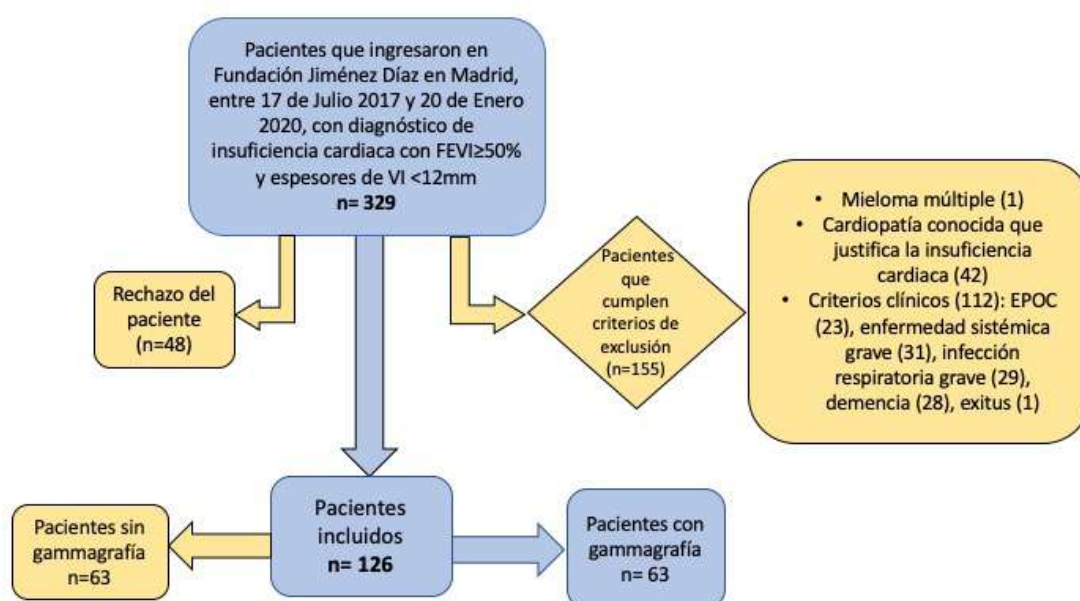


Figura 24. Proceso de reclutamiento e inclusión. EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo; VI= Ventrículo izquierdo.

RESULTADOS

1.1. Características basales de la población

La población total fue de 126 pacientes. La edad media fue de 80,9 años, con un 46% de varones (**Tabla 2**). Los factores de riesgo cardiovasculares fueron frecuentes con un 33% de pacientes diabéticos, 54% dislipémicos y 85% hipertensos. El 62,7% de los pacientes tenían historia de FA, y el 12% eran portadores de marcapasos. En torno al 15% de los pacientes tenían antecedentes de cardiopatía isquémica. De esta población, hasta un 17% presentaron un diagnóstico confirmado de GMSI.

En cuanto al tratamiento diurético, el 79% de los pacientes tomaba diuréticos del asa y un 18% con tiazidas. En cuanto a fármacos antihipertensivos/antirremodelado, un 48% tomaba BB, un 36% IECAS y un 20% ARA II, y 18% tomaban ARM. El 60% de los pacientes estaban anticoagulados.

En cuanto a los parámetros analíticos, destacaba una mediana de FG de 58. La mediana de BNP fue 513,4 pg/ml y la mediana de NT-proBNP fue de 3897,8pg/ml. Solo disponemos de los valores de péptidos natriuréticos en 100 pacientes (79,4%); del total de 126 pacientes, los péptidos natriuréticos se encontraban elevados por encima de la mediana (BNP> 513,4 pg/ml y NT-proBNP> 3897,8 pg/ml) en el 33,6% de pacientes. Los niveles de potasio al ingreso se encontraban por encima de 5mEq/L en un 10,9% de pacientes.

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos, la mediana de FEVI era del 59%, la mediana de espesor de VI fue de 10,2mm. Más del 85% de los pacientes presentaban dilatación de AI. La gran mayoría de los pacientes presentaban alteración de la función diastólica (97,6%) y un 6% presentaba estenosis aórtica severa.

RESULTADOS

Tabla 2. Características basales de la población total.

| Descripción Población | Total (n=126) |
|--|----------------------------|
| Edad (años) | 80,9 (76-86,3) |
| Hombres (%) | 45,6 |
| Diabetes (%) | 32,5 |
| Tabaco (%) | 33,9 |
| Dislipemia (%) | 54 |
| Hipertensión (%) | 84,9 |
| Fibrilación auricular (%) | 62,7 |
| Cardiopatía isquémica (%) | 15,1 |
| Portador de marcapasos (%) | 11,9 |
| GMSI (%) | 16,7 |
| Captación en gammagrafía (%) | 2,4 |
| Estenosis aórtica severa (%) | 6,3 |
| Medicación al ingreso | |
| Acetilsalicílico (%) | 28,6 |
| Anticoagulación (%) | 58,7 |
| Clopidogrel (%) | 6,4 |
| IECAs (%) | 35,7 |
| ARA II (%) | 19,8 |
| Betabloqueantes (%) | 48,4 |
| Calcioantagonistas (%) | 20,8 |
| Tiazidas (%) | 18,3 |
| Diuréticos del asa (%) | 79,4 |
| Antialdosterónicos (%) | 19 |
| Digoxina (%) | 8,7 |
| Estatinas (%) | 43,7 |
| Antiarrítmicos (%) | 8,7 |
| Valores de laboratorio | |
| Creatinina (mg/dL) | 1,16 (0,8-1,4) |
| Filtrado glomerular (mL/min) | 58,9 (46,7-74,5) |
| Hemoglobina (g/dL) | 12,2 (11,1- 13,1) |
| Volumen corpuscular medio (fl) | 88,8 (87,7-94,2) |
| Plaquetas (n/mm ³) | 240.210 (174.500- 286.000) |
| Leucocitos (n/mm ³) | 8.038 (5747-8962) |
| Neutrófilos (%) | 67,1 (60,4-74,75) |
| Natremia (mEq/L) | 138,2 (136-141) |
| Potasemia (mEq/L) | 4,27 (3,87-4,62) |
| NT-proBNP (pg/ml) | 3.897,8 (1120-3855) |
| BNP (pg/ml) | 513,4 (130-730) |
| Potasio>5 mEq/L (%) | 10,9 |
| Péptidos natriuréticos por encima de la mediana† (%) | 33,6 |
| Valores ecocardiográficos | |
| FEVI (%) | 59,04 (55-60) |
| Aurícula izquierda (PEL) (mm) | 40,6 (36-45) |
| Aurícula izquierda (4C) (mm) | 58,5 (53-63) |
| Aurícula derecha (4C) (mm) | 53,7 (46-61) |
| Diámetro VI (mm) | 43,1 (39-47) |
| Diámetro VD (mm) | 38,7 (35-42) |
| Espesores VI (mm) | 10,2 (9,5-11) |
| Dilatación Aurícula izquierda (%) | 85,2 |
| Disfunción diastólica o no evaluable (%) | 97,6 |

*ARA II= Antagonistas del receptor de la angiotensina II, FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, GMSI= gammapatía monoclonal de significado incierto, IECAs= inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo. † Solo disponemos de los valores de péptidos natriuréticos en 100 pacientes.

RESULTADOS

1.2. Características basales de la población según realización de gammagrafía.

Del total de la población (n=126), 63 pacientes no se realizaron el estudio gammagráfico por abandono del estudio o por muerte previo a la realización de la gammagrafía. En total, 63 pacientes se realizaron estudio con gammagrafía. La mediana de tiempo desde la inclusión hasta la realización de la gammagrafía fue de 39,5 (17- 76,8) días. Las características de los pacientes que se realizaron gammagrafía no diferían significativamente de aquellos que no se realizaron el estudio (**Tabla 3**).

RESULTADOS

Tabla 3. Características de la población según la realización de estudio con gammagrafía.

| Descripción Población | Pacientes con gammagrafía (n=63) | Pacientes sin gammagrafía (n= 63) | p-valor |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| Edad (años) | 79,3 (75-85) | 85 (78-88) | 0,15 |
| Hombres (%) | 53,2 | 37,5 | 0,064 |
| Diabetes (%) | 34,9 | 28,1 | 0,376 |
| Tabaco (%) | 34,4 | 32,8 | 0,58 |
| Dislipemia (%) | 52,4 | 53,1 | 0,991 |
| Hipertensión (%) | 81 | 87,3 | 0,434 |
| Fibrilación auricular (%) | 61,9 | 63,5 | 0,908 |
| Cardiopatía isquémica (%) | 14,3 | 15,6 | 0,862 |
| Portador de marcapasos (%) | 9,5 | 12,7 | 0,593 |
| GMSI (%) | 17,5 | 15,9 | 0,75 |
| Estenosis aórtica severa (%) | 7,9 | 6,3 | 0,963 |
| Medicación al ingreso | | | |
| Acetilsalicílico (%) | 28,6 | 27 | 0,799 |
| Anticoagulación (%) | 61,9 | 55,6 | 0,516 |
| Clopidogrel (%) | 4,8 | 7,9 | 0,498 |
| IECAs (%) | 39,7 | 31,7 | 0,319 |
| ARA II (%) | 17,5 | 20,6 | 0,682 |
| Betabloqueantes (%) | 60,3 | 38,1 | 0,017 |
| Calcioantagonistas (%) | 16,1 | 23,8 | 0,306 |
| Tiazidas (%) | 18,3 | 15,9 | 0,61 |
| Diuréticos del asa (%) | 79,4 | 79,4 | 0,636 |
| Antialdosterónicos (%) | 17,5 | 22,2 | 0,389 |
| Digoxina (%) | 7,9 | 9,5 | 0,774 |
| Estatinas (%) | 44,4 | 41,3 | 0,661 |
| Antiarrítmicos (%) | 11,1 | 6,3 | 0,336 |
| Valores de laboratorio | | | |
| Creatinina (mg/dL) | 1,09 (0,8-1,36) | 1,1 (0,86-1,48) | 0,186 |
| Filtrado glomerular (mL/min) | 62,2 (50-76) | 55 (41-70) | 0,052 |
| Hemoglobina (g/dL) | 12,4 (11,2- 13,8) | 11,8 (10,9-12,9) | 0,1 |
| Volumen corpuscular medio (fl) | 87,1 (86,8-94,1) | 91,9 (87,9-95,8) | 0,227 |
| Plaquetas (n/mm ³) | 231.087 (161.000- 285.000) | 209.000 (175.000-282.000) | 0,487 |
| Leucocitos (n/mm ³) | 8.558,4 (5700-8850) | 7.200 (5.860-9.410) | 0,293 |
| Neutrófilos (%) | 65,3 (59,15-72,55) | 70,5 (62-78,1) | 0,057 |
| Natremia (mEq/L) | 138,6 (137-141) | 138 (135-141) | 0,1 |
| Potasemia (mEq/L) | 4,2 (3,8-4,6) | 4,2 (4-4,7) | 0,316 |
| NT-proBNP (pg/ml) | 4.689,2(1027,5-3357) | 2.435 (1.137-4.300) | 0,425 |
| BNP (pg/ml) | 644,2 (213-978,5) | 201 (97,2-561,2) | 0,109 |
| Potasio>5 mEq/L (%) | 9,7 | 12,7 | 0,593 |
| Péptidos natriuréticos por encima de la mediana (%) | 35,5 | 48,8 | 0,924 |
| Valores ecocardiográficos | | | |
| FEVI (%) | 58,5 (55-60) | 60 (55-65) | 0,171 |
| Aurícula izquierda (PEL) (mm) | 40,9 (37-45) | 39 (35-44) | 0,702 |
| Aurícula izquierda (4C) (mm) | 58,7 (53-63) | 58 (53-64) | 0,979 |
| Aurícula derecha (4C) (mm) | 53,2 (45-61) | 52 (46-62) | 0,547 |
| Diámetro VI (mm) | 43,2 (38,7-43) | 43 (38-48) | 0,593 |
| Diámetro VD (mm) | 38,7 (34-44) | 38 (35-42) | 0,936 |
| Espesores VI (mm) | 10,3 (9,5-11) | 10 (9-11) | 0,289 |
| Dilatación aurícula izquierda (%) | 87,1 | 87,3 | 0,973 |
| Disfunción diastólica o no evaluable (%) | 96,8 | 98,4 | 0,596 |

*ARA II= Antagonistas del receptor de la angiotensina II, FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, GMSI= gammapatía monoclonal de significado incierto, IECAs= inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo.

RESULTADOS

63 pacientes se realizaron el estudio de gammagrafía con Tc-DPD. De entre las gammagrafías, 60 fueron negativas y 3 fueron positivas para la captación del radiotrazador. En la **Tabla 4** presentamos las características de la población con gammagrafía negativa y positiva.

RESULTADOS

Tabla 4. Características de la población según gammagrafía negativa o positiva.

| Descripción Población | Gammagrafía negativa (n=60) | Gammagrafía positiva (n=3) |
|---|-----------------------------|----------------------------|
| Edad (años) | 79,2(75-85) | 82 (76-84) |
| Hombres (%) | 52,5 | 66,7 |
| Diabetes (%) | 35 | 33,3 |
| Tabaco (%) | 36,2 | 0 |
| Dislipemia (%) | 53,3 | 33,3 |
| Hipertensión (%) | 83,3 | 33,3 |
| Fibrilación auricular (%) | 61,7 | 66,7 |
| Cardiopatía isquémica (%) | 15 | 0 |
| Portador de marcapasos (%) | 10 | 0 |
| GMSI (%) | 18,3 | 0 |
| Estenosis aórtica severa (%) | 8,3 | 0 |
| Medicación al ingreso | | |
| Acetilsalicílico (%) | 28,3 | 33,3 |
| Anticoagulación (%) | 61,7 | 66,7 |
| Clopidogrel (%) | 5,1 | 0 |
| IECAs (%) | 40 | 33,3 |
| ARA II (%) | 18,3 | 0 |
| Betabloqueantes (%) | 61,7 | 33,3 |
| Calcioantagonistas (%) | 16,9 | 0 |
| Tiazidas (%) | 20 | 0 |
| Diuréticos del asa (%) | 80 | 66,7 |
| Antialdosterónicos (%) | 18,3 | 0 |
| Digoxina (%) | 8,3 | 0 |
| Estatinas (%) | 43,3 | 66,7 |
| Antiarrítmicos (%) | 11,7 | 0 |
| Valores de laboratorio | | |
| Creatinina (mg/dL) | 1,11 (0,8-1,36) | 0,7 (0,5-0,8) |
| Filtrado glomerular (mL/min) | 61,19 (50-74) | 83,6 (76-82) |
| Hemoglobina (g/dL) | 12,4 (11,2- 13,8) | 13 (11,7-12,9) |
| Volumen corpuscular medio (fl) | 86,7 (87,1-94) | 92,7 (81-94) |
| Plaquetas (n/mm ³) | 231.087 (161.000- 285.000) | 283.666 (170.000-214.000) |
| Leucocitos (n/mm ³) | 8.618,6 (5.700-8.832,5) | 7.356 (5.370-7.400) |
| Neutrófilos (%) | 65,5 (59,7-73) | 58,13 (20-52) |
| Natremia (mEq/L) | 138,7 (137-141) | 137,3 (135-138) |
| Potasemia (mEq/L) | 4,2 (3,8-4,7) | 3,8 (3,5-3,9) |
| NT-proBNP (pg/ml) | 4.689,2(1027,5-3357) | 1.043 (856-1.043) |
| BNP (pg/ml) | 644,2 (213-978,5) | 129 (129-129) |
| Potasio>5 mEq/L (%) | 10,2 | 100 |
| Péptidos natriuréticos por encima de la mediana (%) | 37,3 | 100 |
| Valores ecocardiográficos | | |
| FEVI (%) | 60 (55-60) | 61,6 (60-60) |
| Aurícula izquierda (PEL) (mm) | 40,7 (36,2-45) | 43,3 (39-44) |
| Aurícula izquierda (4C) (mm) | 58,6 (52,2-63) | 61,3 (60-61) |
| Aurícula derecha (4C) (mm) | 52,8 (45-61) | 62 (58-59) |
| Diámetro VI (mm) | 43,5 (39-46) | 37,7 (33-38) |
| Diámetro VD (mm) | 38,2 (34-42) | 47,7 (44-44) |
| Espesores VI (mm) | 10,3 (9,5-11) | 10,8 (9,5-11,5) |
| Dilatación aurícula izquierda (%) | 86,4 | 100 |
| Disfunción diastólica o no evaluable (%) | 96,6 | 100 |

*ARA II= Antagonistas del receptor de la angiotensina II, FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, GMSI= gammapatía monoclonal de significado incierto, IECAs= inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo.

RESULTADOS

2. Prevalencia de amiloidosis por transtiretina

Un 4,8% de los pacientes que se realizaron el estudio gammagráfico con Tc-DPD (3 pacientes del total de 63 gammagrafías) presentó captación miocárdica del radiotrazador (**Tabla 3**). Esta captación, en ausencia de pico monoclonal en sangre, nos permitió confirmar el diagnóstico de AC por TTR en estos pacientes (como descrito previamente). Por tanto, la prevalencia de AC por TTR en esta población con ICFEV (FEVI \geq 50%) y espesores ventriculares \leq 12mm fue del 4,8%.

2.1. Características de los pacientes con diagnóstico de amiloidosis por transtiretina

Tres pacientes (Paciente 50, Paciente 59 y Paciente 104 según el orden de inclusión, que a efectos de este documento denominaremos Paciente positivo 1, Paciente positivo 2 y Paciente positivo 3, respectivamente) presentaron gammagrafía positiva, que en ausencia de pico monoclonal en sangre permitió confirmar el diagnóstico de AC por TTR (**Figuras 25, 26 y 27**). Dos de los pacientes eran varones (84 y 86 años, respectivamente) y el tercer paciente fue una mujer de 76 años. Las características basales están descritas en la **Tabla 5**. Solo uno de ellos, la paciente 3, presentaba otros marcadores característicos de la enfermedad como síndrome de túnel del carpo y estenosis de canal lumbar. Ninguno de los pacientes tenía estenosis aórtica severa. Los tres pacientes se encontraban en fibrilación auricular en el momento del ingreso, y ninguno era portador de marcapasos. La función renal fue normal en los tres pacientes y los valores de NT-proBNP estaban elevados en todos, con valores de 1230pg/ml, 20270pg/ml y 856pg/ml para los pacientes 1,2 y 3. La paciente 3 tenía un NT-proBNP al ingreso de 856pg/ml, que aunque no muy elevado sí cumplía criterios de inclusión ya que presentaba a la exploración datos claros de IC como crepitantes a la auscultación pulmonar y edemas en miembros inferiores, y NT-proBNP>300pg/ml. Solo un paciente tenía valores elevados de troponina I. El ECG mostró fibrilación auricular en los 3 pacientes, y se objetivó patrón de pseudoinfarto en el paciente 1. Solo el paciente 2 presentaba criterios de bajo voltaje en derivaciones de los miembros. Todos tenían un QRS <120mS y el paciente 1 presentaba un hemibloqueo anterior izquierdo. Ningún

RESULTADOS

paciente presentaba datos de HVI en el ECG. La FEVI al ingreso era del 60%, 60% y 65% para los pacientes 1,2 y 3. Los pacientes 1 y 3 presentaban espesores ventriculares máximos de 11mm y el paciente 2 presentaba un espesor máximo de 9,5mm. Los tres presentaban datos de dilatación biauricular y ninguno presentaba derrame pericárdico. La función del VD estaba en el límite inferior de la normalidad en los pacientes 1 y 3; el paciente 2 presentaba disfunción sistólica de VD, coincidiendo con una mayor captación de radiotrazador en la gammagrafía en VD en este paciente. El grado de captación en la gammagrafía fue grado 3 según la clasificación de Perugini en los 3 pacientes (captación miocárdica mayor que la captación ósea). El estudio genético con secuenciación completa del gen para la TTR fue negativo en los tres pacientes, pudiendo confirmar el diagnóstico de ATTRwt. Solo el paciente 2 tuvo un reingreso por IC en los dos años de seguimiento y la supervivencia a dos años fue del 100%.

RESULTADOS

Tabla 5. Características de los pacientes con gammagrafía positiva

| Descripción Población | Paciente positivo 1 | Paciente positivo 2 | Paciente positivo 3 |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Edad (años) | 86 | 84 | 76 |
| Sexo | Varón | Varón | Mujer |
| Diabetes | No | No | Sí |
| Tabaco | No | No | No |
| Dislipemia | No | Sí | No |
| Hipertensión | No | No | Sí |
| Fibrilación auricular | Sí | Sí | Sí |
| Cardiopatía isquémica | No | No | No |
| Estenosis aórtica severa | No | No | No |
| Portador de marcapasos | No | No | No |
| GMSI | No | No | No |
| Clase Funcional NYHA | I | II | II |
| Síndrome Túnel del Carpo | No | No | Sí |
| Estenosis canal lumbar | No | No | Sí |
| Bioquímica | | | |
| Creatinina (mg/dl) | 0,9 | 0,8 | 0,78 |
| Filtrado Glomerular (ml/min) | 77 | 82 | 73,8 |
| NT-proBNP (pg/ml) | 1.230 | 2.070 | 856 |
| Troponina I (ng/ml) | 0,04 | 0,10 | 0,05 |
| Electrocardiograma | | | |
| Ritmo | FA | FA | FA |
| Bajos voltajes | No | Sí | No |
| Bloqueo rama derecha | No | No | No |
| Bloqueo rama izquierda | No | No | No |
| Hemibloqueo anterior izquierdo | Sí | No | No |
| Patrón hipertrofia VI | No | No | No |
| Patrón pseudoinfarto | Sí | No | No |
| Ecocardiograma | | | |
| FEVI (%) | 60 | 60 | 65 |
| Máximo espesor pared VI (mm) | 11 | 9,5 | 11 |
| Aurícula izquierda (PEL) (mm) | 47 | 44 | 39 |
| Aurícula izquierda (4C) (mm) | 60 | 63 | 61 |
| Aurícula derecha (4C) (mm) | 59 | 69 | 58 |
| Derrame pericárdico | No | No | No |
| Onda S DTI VD (mm) | 11 | 8 | 11,5 |
| Gammagrafía | | | |
| Grado captación (Perugini) | 3 | 3 | 3 |
| Estudio genético | | | |
| Secuenciación completa gen TTR | Negativo | Negativo | Negativo |
| Eventos | | | |
| Reingresos por IC | No | Sí | No |
| Muerte | No | No | No |

*Valores de corte para troponina I (ng/ml): límite superior de referencia=0,08ng/ml; valor de corte para infarto=0,12ng/ml.

*DTI= doppler tisular; FA= Fibrilación auricular; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo; GMSI= Gammapatía monoclonal significado incierto; IC= insuficiencia cardíaca; NYHA= New York Heart Association classification; PEL= paraesternal eje largo; VD= ventrículo derecho; VI= ventrículo izquierdo; TTR= transtiretina; 4C= plano de 4 cámaras.

RESULTADOS

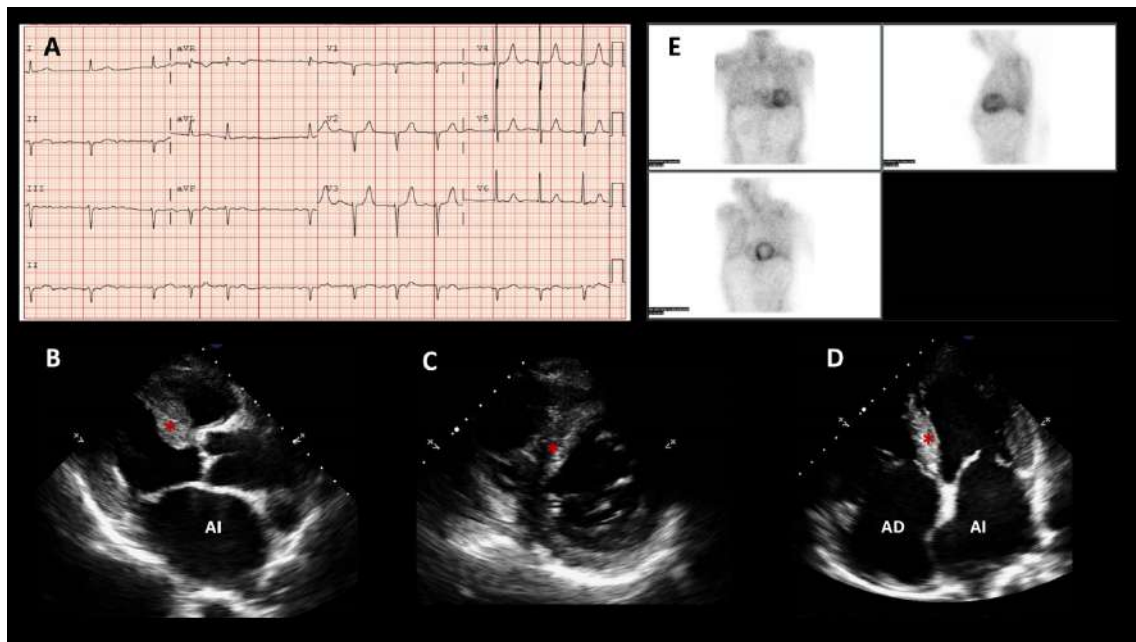


Figura 25. Paciente positivo 1.

A. ECG en FA. Destaca el patrón de pseudoinfarto en con QS anteroseptal y el hemibloqueo anterior izquierdo.

B-D. Ecocardiograma transtorácico. Eje paraesternal largo (**B**), paraesternal corto (**C**) y plano de cuatro cámaras (**D**). Llama la atención la dilatación biauricular (AI= aurícula izquierda, AD= aurícula derecha). Destaca un septo con hipertrofia ligera (máximo espesor 11mm) (asterisco rojo).

E. Gammagrafía con Tc-DPD. Se objetiva una captación de predominio en ventrículo izquierdo que se clasificó como grado 3 de Perugini (captación superior a hueso), con un depósito intenso y heterogéneo. También se objetiva captación miocárdica del radiotrazador en ventrículo derecho, aunque con una tasa de conteo menor.

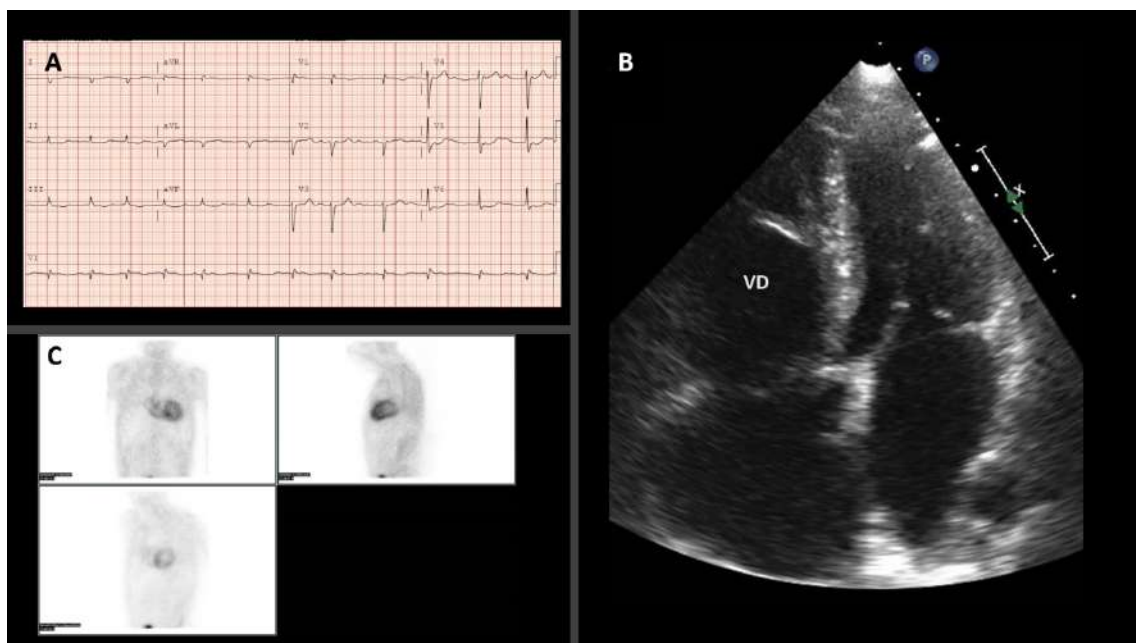


Figura 26. Paciente positivo 2.

A. ECG que muestra FA con QS anterior sugestivo de patrón de pseudoinfarto. Cumple además criterios de bajos voltajes en derivaciones de los miembros.

B. Ecocardiograma transtorácico, plano cuatro cámaras. Llama la atención la dilatación de ventrículo derecho (VD).

C. Gammagrafía con Tc-DPD con captación miocárdica grado 3 de Perugini. Se objetiva además captación en VD más marcada que en los otros casos, coincidiendo con una peor función sistólica y una mayor dilatación de VD en este paciente.

RESULTADOS

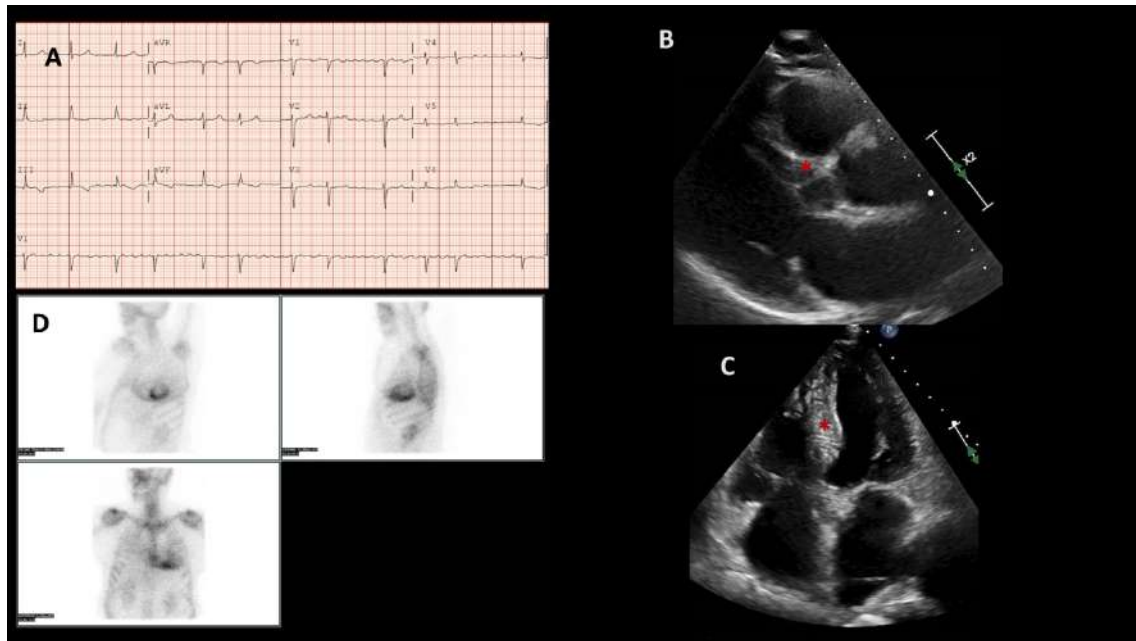


Figura 27. Paciente positivo 3.

A. ECG en FA. Llama la atención la alteración de la repolarización en cara inferior.

B- C. Ecocardiograma transtorácico, eje paraesternal largo (B) y plano de 4 cámaras (C). Llamen la atención algunos puntos más hiperrefringentes a nivel de septo interventricular (asterisco rojo).

D. Gammagrafía con tecnecio DPD. Se objetiva depósito miocárdico de radiotrazador en VI, Grado de captación de Perugini 3 (mayor que hueso).

3. Seguimiento clínico

Se realizó un seguimiento clínico máximo de 2 años a la población de $n=126$, que firmaron el consentimiento informado independientemente de si se hizo o no gammagrafía posterior. La mediana de seguimiento fue de 347 (80-622) días. En este periodo de tiempo 21 pacientes fallecieron (16,6%), 32 pacientes reingresaron por IC (25,4%) y 42 pacientes cumplieron el objetivo combinado de muerte o reingreso por IC (33,3%).

3.1. Mortalidad

Entre los pacientes que fallecieron había más frecuentemente mujeres (75.8% $p=0,034$), y tendían a recibir menos tratamiento con IECAS (19% versus 39%, $p=0,085$) y betabloqueantes (28,6% versus 52,9%, $p=0,048$) (**Tabla 6**). Estos pacientes tenían también valores más altos de leucocitos polimorfonucleares (71% versus 67%, $p=0,027$) y valores más altos de BNP (301pg/ml versus 505pg/ml, $p=0,081$). Las causas de muerte fueron insuficiencia cardiaca (5 pacientes), sepsis con descompensación de insuficiencia cardiaca (5 pacientes), hemorragia intracraneal (2

RESULTADOS

pacientes), isquemia arterial aguda (1 paciente), síndrome aórtico agudo (1 paciente), tromboembolismo pulmonar (1 paciente), progresión de enfermedad neoplásica (1 paciente), patología aguda abdominal sin filiar (1 paciente), enfermedad pulmonar intersticial aguda (1 pacientes) y desconocida (3 pacientes). Las características basales de los pacientes que tomaban IECAs no diferían significativamente de aquellos que no los tomaban (**Tabla 7**).

RESULTADOS

Tabla 6. Características de la población según la mortalidad a dos años.

| Descripción Población | No muerte (n=105) | Muerte (n=21) | p-valor |
|--|----------------------------|---------------------------|--------------|
| Edad (años) | 82 (75-87) | 83 (79,5-86) | 0,433 |
| Hombres (%) | 50 | 23,8 | 0,034 |
| Diabetes (%) | 33,3 | 23,8 | 0,395 |
| Tabaco (%) | 35 | 28,6 | 0,463 |
| Dislipemia (%) | 53,3 | 52,4 | 0,936 |
| Hipertensión (%) | 87,5 | 71,4 | 0,069 |
| Fibrilación auricular (%) | 62,5 | 61,9 | 0,832 |
| Cardiopatía isquémica (%) | 16,2 | 9,5 | 0,442 |
| Portador de marcapasos (%) | 12,5 | 4,8 | 0,325 |
| GMSI (%) | 16,2 | 19 | 0,749 |
| Captación en gammagrafía (%) | 5,3 | 0 | 0,999 |
| Estenosis aórtica severa (%) | 6,7 | 4,8 | 0,745 |
| Medicación al ingreso | | | |
| Acetilsalicílico (%) | 28,8 | 23,8 | 0,64 |
| Anticoagulación (%) | 57,7 | 61,9 | 0,721 |
| Clopidogrel (%) | 6,8 | 4,8 | 0,731 |
| IECAs (%) | 39,4 | 19 | 0,085 |
| ARA II (%) | 21,2 | 9,5 | 0,231 |
| Betabloqueantes (%) | 52,9 | 28,6 | 0,048 |
| Calcioantagonistas (%) | 20,4 | 19 | 0,889 |
| Tiazidas (%) | 16,3 | 23,8 | 0,416 |
| Diuréticos del asa (%) | 78,9 | 85,7 | 0,552 |
| Antialdosterónicos (%) | 18,3 | 23,8 | 0,558 |
| Digoxina (%) | 9,6 | 4,8 | 0,483 |
| Estatinas (%) | 44,2 | 38,1 | 0,605 |
| Antiarrítmicos (%) | 10,6 | 0 | 0,999 |
| Valores de laboratorio | | | |
| Creatinina (mg/dL) | 1,07 (0,8-1,36) | 1,1 (0,8-1,65) | 0,427 |
| Filtrado glomerular (mL/min) | 56,9 (48-77) | 56 (36-67) | 0,167 |
| Hemoglobina (g/dL) | 12,1 (11,2- 13,1) | 11,2 (10,9-13,5) | 0,508 |
| Volumen corpuscular medio (fl) | 91,2 (86,3-94) | 93 (89,7-97,7) | 0,138 |
| Plaquetas (n/mm ³) | 212.000 (171.500- 280.750) | 228.000 (177.000-335.000) | 0,325 |
| Leucocitos (n/mm ³) | 7.000 (5.870-9.225) | 6.350 (5.720-8.665) | 0,304 |
| Neutrófilos (%) | 67 (59,2-74,5) | 71 (66,4-81,8) | 0,027 |
| Natremia (mEq/L) | 139 (136-141) | 139 (136-141,5) | 0,9 |
| Potasemia (mEq/L) | 4,2(3,82-4,7) | 4,2 (3,8-4,5) | 0,6 |
| NT-proBNP (pg/ml) | 1.900,00(1.110-3.430) | 3.230(2.115,5-14.292,5) | 0,128 |
| BNP (pg/ml) | 301 (130-730) | 595 (280,5-1638) | 0,081 |
| Potasio>5 mEq/L (%) | 11,4 | 9,5 | 0,79 |
| Péptidos natriuréticos por encima de la mediana† (%) | 32,4 | 42,9 | 0,059 |
| Valores ecocardiográficos | | | |
| FEVI (%) | 60 (55-60) | 60 (57,5-65) | 0,266 |
| Aurícula izquierda (PEL) (mm) | 40,5 (35,2-45) | 40 (36,5-44) | 0,751 |
| Aurícula izquierda (4C) (mm) | 58,5 (53-63) | 57 (52-62,5) | 0,483 |
| Aurícula derecha (4C) (mm) | 52 (45,2-61,7) | 52 (49-59) | 0,748 |
| Diámetro VI (mm) | 44 (39-48) | 43 (38-45) | 0,188 |
| Diámetro VD (mm) | 38 (35-43) | 38 (35,5-41,7) | 0,869 |
| Espesores VI (mm) | 10,5 (9,5-11) | 11 (9,2-11) | 0,654 |
| Dilatación aurícula izquierda (%) | 85,7 | 90,5 | 0,624 |
| Disfunción diastólica o no evaluable (%) | 97,1 | 100 | 0,729 |

*ARA II= Antagonistas del receptor de la angiotensina II, FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, GMSI= gammapatía monoclonal de significado incierto, IECAs= inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo. † Solo disponemos de los valores de péptidos natriuréticos en 100 pacientes.

RESULTADOS

Tabla 7. Características de la población según tratamiento con IECAs.

| Descripción Población | IECAs (n=45) | No IECAs (n=81) | p-valor |
|--|----------------------------|---------------------------|---------|
| Edad (años) | 83 (76,5-87) | 82,5 (76-86) | 0,699 |
| Hombres (%) | 42,2 | 48,1 | 0,528 |
| Diabetes (%) | 35,6 | 30 | 0,523 |
| Tabaco (%) | 34,9 | 33,8 | 0,867 |
| Dislipemia (%) | 57,8 | 51,2 | 0,483 |
| Hipertensión (%) | 93,3 | 80 | 0,058 |
| Fibrilación auricular (%) | 68,9 | 60,1 | 0,41 |
| Cardiopatía isquémica (%) | 13,3 | 16,3 | 0,663 |
| Portador de marcapasos (%) | 17,8 | 7,5 | 0,089 |
| GMSI (%) | 20 | 15 | 0,474 |
| Captación en gammagrafía (%) | 4,0 | 5,4 | 0,801 |
| Estenosis aórtica severa (%) | 4,4 | 7,5 | 0,508 |
| Medicación al ingreso | | | |
| Acetilsalicílico (%) | 31,1 | 26,3 | 0,562 |
| Anticoagulación (%) | 60 | 57,5 | 0,786 |
| Clopidogrel (%) | 6,8 | 6,3 | 0,902 |
| ARA II (%) | 0 | 30 | 0,998 |
| Betabloqueantes (%) | 53,3 | 46,3 | 0,447 |
| Calcioantagonistas (%) | 20,5 | 20 | 0,952 |
| Tiazidas (%) | 20 | 16,3 | 0,598 |
| Diuréticos del asa (%) | 88,9 | 75,1 | 0,108 |
| Antialdosterónicos (%) | 17,8 | 20 | 0,762 |
| Digoxina (%) | 11,1 | 7,5 | 0,496 |
| Estatinas (%) | 48,9 | 40 | 0,336 |
| Antiarrítmicos (%) | 6,7 | 10 | 0,53 |
| Valores de laboratorio | | | |
| Creatinina (mg/dL) | 1 (0,8-1,25) | 1,1 (0,83-1,45) | 0,594 |
| Filtrado glomerular (mL/min) | 57 (47,9-79,9) | 56,8 (43-69,9) | 0,323 |
| Hemoglobina (g/dL) | 11,9 (11,2- 13,1) | 12 (10,9-13,2) | 0,895 |
| Volumen corpuscular medio (fl) | 90,2 (85,5-93,7) | 93 (87,9-96,1) | 0,458 |
| Plaquetas (n/mm ³) | 226.000 (175.000- 300.500) | 210.000 (170.250-255.250) | 0,899 |
| Leucocitos (n/mm ³) | 7.130 (5.920-9.530) | 6.965 (5.710-8.667,5) | 0,595 |
| Neutrófilos (%) | 69,5 (59,3-76,5) | 67 (60,9-73) | 0,507 |
| Natremia (mEq/L) | 139 (137-141) | 139 (136-141) | 0,461 |
| Potasemia (mEq/L) | 4,1 (3,75-4,7) | 4,2 (3,9-4,6) | 0,867 |
| NT-proBNP (pg/ml) | 1.900 (1.135-2.575) | 2.410(1.115-5.605) | 0,08 |
| BNP (pg/ml) | 262 (121,5-636,5) | 417 (136-957) | 0,403 |
| Potasio>5 mEq/L (%) | 8,9 | 12,5 | 0,541 |
| Péptidos natriuréticos por encima de la mediana† (%) | 36,4 | 55,4 | 0,086 |
| Valores ecocardiográficos | | | |
| FEVI (%) | 60 (55-62) | 60 (55-60) | 0,955 |
| Aurícula izquierda (PEL) (mm) | 39 (32,5-44) | 41 (37-45) | 0,108 |
| Aurícula izquierda (4C) (mm) | 58 (55-62) | 58 (52,2-63,8) | 0,982 |
| Aurícula derecha (4C) (mm) | 54 (45,5-64) | 51 (46-60) | 0,516 |
| Diámetro VI (mm) | 43 (38-48) | 43 (39-46,7) | 0,562 |
| Diámetro VD (mm) | 37 (34,5-42,5) | 39 (35-42) | 0,613 |
| Espesores VI (mm) | 10,5 (9,5-11) | 10,5 (9,1-11) | 0,798 |
| Dilatación aurícula izquierda (%) | 86,7 | 87,5 | 0,894 |
| Disfunción diastólica o no evaluable (%) | 95,5 | 98,7 | 0,926 |

*ARA II= Antagonistas del receptor de la angiotensina II, FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, GMSI= gammapatía monoclonal de significado incierto, IECAs= inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo. † Solo disponemos de los valores de péptidos natriuréticos en 100 pacientes.

RESULTADOS

Se realizó un análisis univariado (regresión de Cox) para cada una de las variables en función de la mortalidad (**Tabla 8**). Posteriormente se realizó un análisis multivariado con aquellas variables con $p < 0,2$ en el univariado.

Tanto la variable IECAS como la variable combinada IECAS/ARA II fueron significativas en el análisis multivariado. Para evitar superposición de resultados, seleccionamos únicamente la variable combinada IECAS/ARA II para el análisis.

Para la evaluación de la función renal en el análisis multivariado se seleccionó únicamente la variable filtrado glomerular en lugar de la variable creatinina.

En el análisis multivariado la terapia con IECAS y/o ARA II permaneció como protector independiente en cuanto al desarrollo de mortalidad a dos años (HR 0,178, 95%IC [0,037-0,867], $p=0,033$) y los péptidos natriuréticos superiores a la mediana como predictores independientes de riesgo (HR 4,78, 95%IC [0,965-23,746], $p=0,055$) (**Tabla 8**).

RESULTADOS

Tabla 8. Análisis univariado y multivariado para la mortalidad a dos años

| Variable | p (univariado) | p (multivariado) | Razón de riesgo | IC 95% | |
|---|----------------|------------------|-----------------|--------|--------|
| | | | | Inf | Sup |
| Edad (años) | 0,445 | | | | |
| Hombres (%) | 0,032 | 0,964 | | | |
| Diabetes (%) | 0,587 | | | | |
| Tabaco (%) | 0,568 | | | | |
| Dislipemia (%) | 0,965 | | | | |
| Hipertensión (%) | 0,181 | 0,221 | | | |
| Fibrilación auricular (%) | 0,883 | | | | |
| Cardiopatía isquémica (%) | 0,499 | | | | |
| Portador de marcapasos (%) | 0,265 | | | | |
| GMSI (%) | 0,546 | | | | |
| Captación en gammagrafía (%) | 0,78 | | | | |
| Estenosis aórtica severa (%) | 0,913 | | | | |
| Reingreso por IC (%) | 0,03 | 0,952 | | | |
| Medicación al ingreso | | | | | |
| Acetilsalicílico (%) | 0,849 | | | | |
| Anticoagulación (%) | 0,864 | | | | |
| Clopidogrel (%) | 0,967 | | | | |
| IECAS (%) | 0,125 | | | | |
| ARA II (%) | 0,245 | | | | |
| IECAS/ARA II (%) | 0,018 | 0,033 | 0,178 | 0,037 | 0,867 |
| Betabloqueantes (%) | 0,099 | 0,707 | | | |
| Calcioantagonistas (%) | 0,813 | | | | |
| Tiazidas (%) | 0,406 | | | | |
| Diuréticos de asa (%) | 0,393 | | | | |
| Antialdosterónicos (%) | 0,270 | | | | |
| Digoxina (%) | 0,513 | | | | |
| Estatinas (%) | 0,58 | | | | |
| Antiarrítmicos (%) | 0,354 | | | | |
| Valores de laboratorio | | | | | |
| Creatinina (mg/dl) | 0,022 | | | | |
| Filtrado glomerular (ml/min) | 0,054 | 0,217 | | | |
| Hemoglobina (g/dl) | 0,365 | | | | |
| Volumen corpuscular medio (fl) | 0,436 | | | | |
| Plaquetas (n/mm ³) | 0,074 | 0,325 | | | |
| Leucocitos (n/mm ³) | 0,354 | | | | |
| Neutrófilos (n/mm ³) | 0,04 | 0,178 | | | |
| Natremia (mEq/l) | 0,892 | | | | |
| Potasemia (mEq/l) | 0,993 | | | | |
| BNP (pg/ml) | 0,045 | | | | |
| NT-proBNP (pg/ml) | 0,09 | | | | |
| Péptidos natriuréticos por encima de la mediana (%) | 0,066 | 0,055 | 4,78 | 0,965 | 23,746 |
| Potasio > 5mEq/L (%) | 0,958 | | | | |
| Valores ecocardiográficos | | | | | |
| FEVI (%) | 0,42 | | | | |
| Aurícula izquierda (PEL) (mm) | 0,313 | | | | |
| Aurícula izquierda (4C) (mm) | 0,312 | | | | |
| Aurícula derecha (4C) (mm) | 0,941 | | | | |
| Diámetro VI (mm) | 0,234 | | | | |
| Diámetro VD (mm) | 0,91 | | | | |
| Espesores VI (mm) | 0,847 | | | | |
| Dilatación de aurícula Izquierda (%) | 0,614 | | | | |
| Disfunción diastólica o no evaluable (%) | 0,533 | | | | |

*ARA II= Antagonistas del receptor de la angiotensina II, FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, GMSI= gammapatía monoclonal de significado incierto, IECAs= inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo.

RESULTADOS

Por último, las curvas de Kaplan Meier mostraron una mayor incidencia de mortalidad en los pacientes con péptidos natriuréticos mayores que la mediana y una menor mortalidad en los pacientes que tomaban IECAS (Figuras 28 y 29).

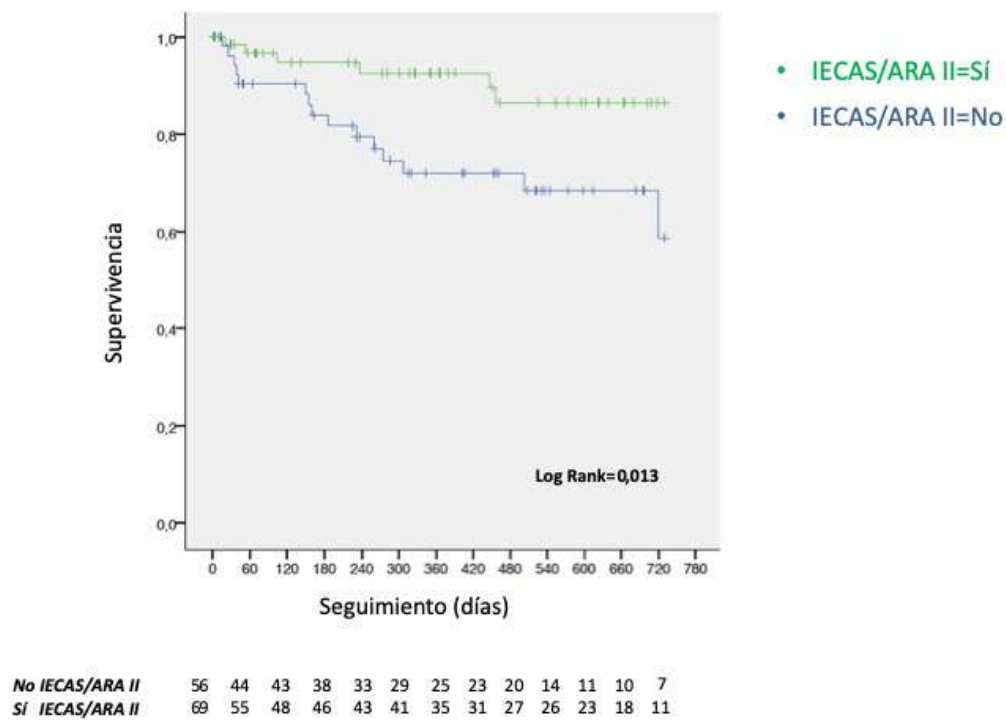


Figura 28. Kaplan Meier: Supervivencia a dos años según la toma de IECAS/ARA II.

RESULTADOS

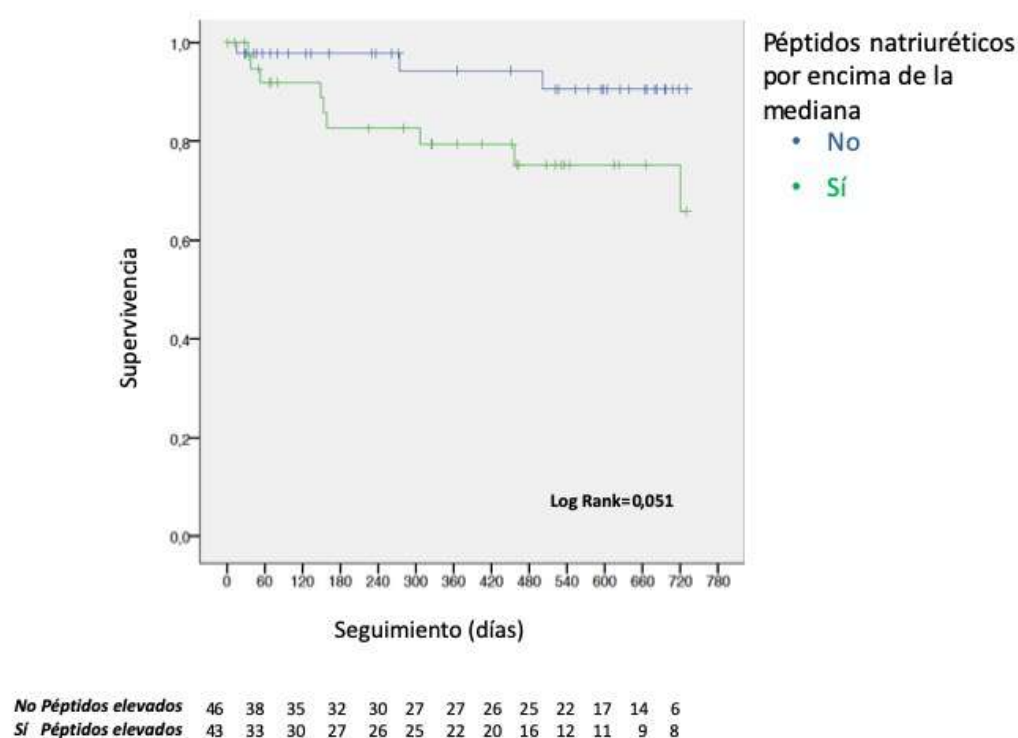


Figura 29. Kaplan Meier: Supervivencia a dos años según la presencia de péptidos natriuréticos elevados por encima de la mediana.

3.2. Reingresos por IC

La mediana de tiempo al reingreso fue de 138 (51,5-306) días. Los pacientes que reingresaron por IC portaban más frecuentemente marcapasos (22% versus 7,5%, $p=0,033$) (**Tabla 9**). Asimismo, estos pacientes recibían menos tratamiento con IECAS (22% versus 41%, $p=0,058$) y más tratamiento con calcioantagonistas (31,3% versus 16,3%, $p=0,074$). Los pacientes con reingreso por IC tenían valores de creatinina ligeramente más elevados que los que no ingresaron (1,1mg/l versus 1mg/dl, $p=0,034$) y peor filtrado glomerular (51,5ml/min/m² versus 58,7ml/min/m², $p=0,003$). Los pacientes que reingresaron tenían un diámetro anterosuperior de la aurícula izquierda mayor en comparación con los que no ingresaron (43mm versus 39mm, $p=0,019$).

RESULTADOS

Tabla 9. Características de la población según ingreso por IC a dos años.

| Descripción Población | No ingreso por IC (n=94) | Ingreso por IC (n=32) | p-valor |
|--|----------------------------|---------------------------|--------------|
| Edad (años) | 82 (75-86) | 83,5 (79,2-87) | 0,103 |
| Hombres (%) | 46,8 | 41,9 | 0,637 |
| Diabetes (%) | 30,9 | 34,4 | 0,712 |
| Tabaco (%) | 32,3 | 38,7 | 0,596 |
| Dislipemia (%) | 53,2 | 53,1 | 0,995 |
| Hipertensión (%) | 84,9 | 84,4 | 0,938 |
| Fibrilación auricular (%) | 60,2 | 71,9 | 0,15 |
| Cardiopatía isquémica (%) | 17 | 9,4 | 0,304 |
| Portador de marcapasos (%) | 7,5 | 21,9 | 0,033 |
| GMSI (%) | 13,8 | 25 | 0,149 |
| Captación en gammagrafía (%) | 4,2 | 7,1 | 0,652 |
| Estenosis aórtica severa (%) | 5,3 | 9,4 | 0,422 |
| Muerte (%) | 10,6 | 34,4 | 0,003 |
| Medicación al ingreso | | | |
| Acetilsalicílico (%) | 30,1 | 21,9 | 0,373 |
| Anticoagulación (%) | 57 | 62,5 | 0,586 |
| Clopidogrel (%) | 6,5 | 6,3 | 0,957 |
| IECAs (%) | 40,9 | 21,9 | 0,058 |
| ARA II (%) | 16,1 | 28,1 | 0,142 |
| Betabloqueantes (%) | 50,5 | 43,8 | 0,508 |
| Calcioantagonistas (%) | 16,3 | 31,3 | 0,074 |
| Tiazidas (%) | 19,4 | 12,5 | 0,384 |
| Diuréticos del asa (%) | 78,5 | 84,4 | 0,572 |
| Antialdosterónicos (%) | 18,3 | 21,9 | 0,656 |
| Digoxina (%) | 8,6 | 9,4 | 0,894 |
| Estatinas (%) | 43 | 43,8 | 0,942 |
| Antiarrítmicos (%) | 9,7 | 6,3 | 0,558 |
| Valores de laboratorio | | | |
| Creatinina (mg/dL) | 1(0,8-1,36) | 1,1 (0,9-1,57) | 0,034 |
| Filtrado glomerular (mL/min) | 58,7 (49-77,5) | 51,5 (35,7-65,2) | 0,003 |
| Hemoglobina (g/dL) | 12,2 (11,2- 13,1) | 11,8 (10,9-13,4) | 0,695 |
| Volumen corpuscular medio (fl) | 92 (87,5-94,8) | 91,7 (85,8-93,9) | 0,635 |
| Plaquetas (n/mm ³) | 215.000 (175.000- 293.500) | 204.500 (158.750-261.000) | 0,246 |
| Leucocitos (n/mm ³) | 7.000 (5.850-9.485) | 7.105 (5.175-8.552) | 0,551 |
| Neutrófilos (%) | 69 (60,2-75) | 67 (61-73,7) | 0,555 |
| Natremia (mEq/L) | 139 (136-141) | 139 (136-141) | 0,794 |
| Potasemia (mEq/L) | 4,2(3,82-4,7) | 4,1 (3,8-4,6) | 0,998 |
| Bilirrubina total (mg/dl) | 0,7 (0,5-0,9) | 0,6 (0,5-0,8) | 0,569 |
| NT-proBNP (pg/ml) | 1.940 (1110-3.870) | 1875 (982-3512,5) | 0,732 |
| BNP (pg/ml) | 336 (133,5-833,5) | 333 (130-967) | 0,892 |
| Potasio>5 mEq/L (%) | 8,5 | 18,8 | 0,125 |
| Péptidos natriuréticos por encima de la mediana† (%) | 36,2 | 28,1 | 0,873 |
| Valores ecocardiográficos | | | |
| FEVI (%) | 60 (55-60) | 60 (56,2-65) | 0,308 |
| Aurícula izquierda (PEL) (mm) | 39 (35-44) | 43 (38,2-46) | 0,019 |
| Aurícula izquierda (4C) (mm) | 58 (53-62) | 60 (51,2-64,7) | 0,528 |
| Aurícula derecha (4C) (mm) | 52 (45,5-61) | 55 (46,5-65) | 0,219 |
| Diámetro VI (mm) | 43 (38-46,5) | 43 (40-43,5) | 0,386 |
| Diámetro VD (mm) | 38 (35-42) | 40 (35-43) | 0,0663 |
| Espesores VI (mm) | 10,5 (9,4-11) | 11 (9,5-11) | 0,473 |
| Dilatación aurícula izquierda (%) | 86,2 | 87,5 | 0,953 |
| Disfunción diastólica o no evaluable (%) | 96,7 | 100 | 0,106 |

*ARA II= Antagonistas del receptor de la angiotensina II, FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, GMSI= gammapatía monoclonal de significado incierto, IECAs= inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo. † Solo disponemos de los valores de péptidos natriuréticos en 100 pacientes.

RESULTADOS

Se realizó un análisis univariado (regresión de Cox) para cada una de las variables en función de los reingresos por IC (**Tabla 10**). Posteriormente se realizó un análisis multivariado con aquellas variables con $p < 0,2$ en el univariado.

Para la evaluación de la función renal en el análisis multivariado se seleccionó únicamente la variable FG en lugar de la variable creatinina.

En el análisis multivariado la terapia con IECAS (HR 0,418, 95% IC [0,177-0,99], $p = 0,047$) y la presencia de un mayor FG (HR 0,972, 95% IC [0,952-0,991], $p = 0,005$) permanecieron como protectores independientes en cuanto al reingreso por IC a dos años; mientras que el diagnóstico de GMSI (HR 3,03, 95% IC [1,272-7,215], $p = 0,012$) y la presencia de estenosis aórtica severa (HR 3,68, 95% IC [1,047-12,9], $p = 0,042$) fueron predictores independientes de riesgo (**Tabla 10**).

RESULTADOS

Tabla 10. Análisis univariado y multivariado para reingreso por IC a dos años

| Variable | p (univariado) | p (multivariado) | Razón de riesgo | IC 95% | |
|---|----------------|------------------|-----------------|--------|-------|
| | | | | Inf | Sup |
| Edad (años) | 0,185 | 0,823 | | | |
| Hombres (%) | 0,599 | | | | |
| Diabetes (%) | 0,454 | | | | |
| Tabaco (%) | 0,751 | | | | |
| Dislipemia (%) | 0,770 | | | | |
| Hipertensión (%) | 0,909 | | | | |
| Fibrilación auricular (%) | 0,127 | 0,184 | | | |
| Cardiopatía isquémica (%) | 0,413 | | | | |
| Portador de marcapasos (%) | 0,088 | 0,15 | | | |
| GMSI (%) | 0,097 | 0,012 | 3,03 | 1,272 | 7,215 |
| Captación en gammagrafía (%) | 0,693 | | | | |
| Estenosis aórtica severa (%) | 0,185 | 0,042 | 3,68 | 1,047 | 12,9 |
| Medicación al ingreso | | | | | |
| Acetilsalicílico (%) | 0,621 | | | | |
| Anticoagulación (%) | 0,748 | | | | |
| Clopidogrel (%) | 0,511 | | | | |
| IECAS (%) | 0,053 | 0,047 | 0,418 | 0,177 | 0,99 |
| ARA II (%) | 0,141 | 0,894 | | | |
| IECAS/ARA II (%) | 0,427 | | | | |
| Betabloqueantes (%) | 0,44 | | | | |
| Calcioantagonistas (%) | 0,061 | 0,298 | | | |
| Tiazidas (%) | 0,714 | | | | |
| Diuréticos de asa (%) | 0,351 | | | | |
| Antialdosterónicos (%) | 0,166 | 0,059 | | | |
| Digoxina (%) | 0,903 | | | | |
| Estatinas (%) | 0,888 | | | | |
| Antiarrítmicos (%) | 0,699 | | | | |
| Valores de laboratorio | | | | | |
| Creatinina (mg/dl) | 0,015 | | | | |
| Filtrado glomerular (ml/min) | 0,005 | 0,005 | 0,972 | 0,952 | 0,991 |
| Hemoglobina (g/dl) | 0,554 | | | | |
| Volumen corpuscular medio (fl) | 0,624 | | | | |
| Plaquetas (n/mm ³) | 0,175 | 0,17 | | | |
| Leucocitos (n/mm ³) | 0,783 | | | | |
| Neutrófilos (%) | 0,743 | | | | |
| Natremia (mEq/L) | 0,98 | | | | |
| Potasemia (mEq/L) | 0,329 | | | | |
| BNP (pg/ml) | 0,834 | | | | |
| NT-proBNP (pg/ml) | 0,605 | | | | |
| Péptidos natriuréticos por encima de la mediana (%) | 0,635 | | | | |
| Potasio > 5mEq/L (%) | 0,027 | 0,439 | | | |
| Valores ecocardiográficos | | | | | |
| FEVI (%) | 0,52 | | | | |
| Aurícula izquierda (PEL) (mm) | 0,29 | | | | |
| Aurícula izquierda (4C) (mm) | 0,944 | | | | |
| Aurícula derecha (4C) (mm) | 0,808 | | | | |
| Diámetro VI (mm) | 0,395 | | | | |
| Diámetro VD (mm) | 0,691 | | | | |
| Espesores VI (mm) | 0,415 | | | | |
| Dilatación de aurícula izquierda (%) | 0,79 | | | | |
| Disfunción diastólica o no evaluable (%) | 0,222 | | | | |

*ARA II= Antagonistas del receptor de la angiotensina II, FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, GMSI= gammapatía monoclonal de significado incierto, IECAs= inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo.

RESULTADOS

Realizamos las curvas Kaplan Meier que mostraron una mayor incidencia de reingresos por IC a dos años en pacientes con diagnóstico de GMSI o estenosis aórtica severa, y una menor tasa de reingresos por IC en los pacientes que tomaban IECAS (**Figuras 30-32**).

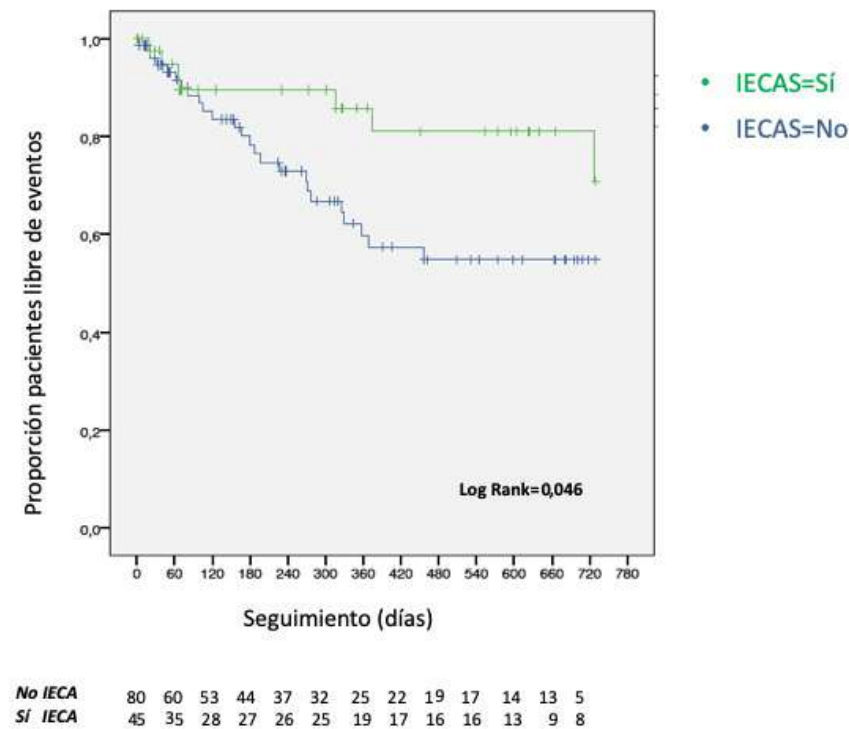


Figura 30. Kaplan Meier: Reingreso por IC a dos años según la toma de IECAS/ARA II.

RESULTADOS

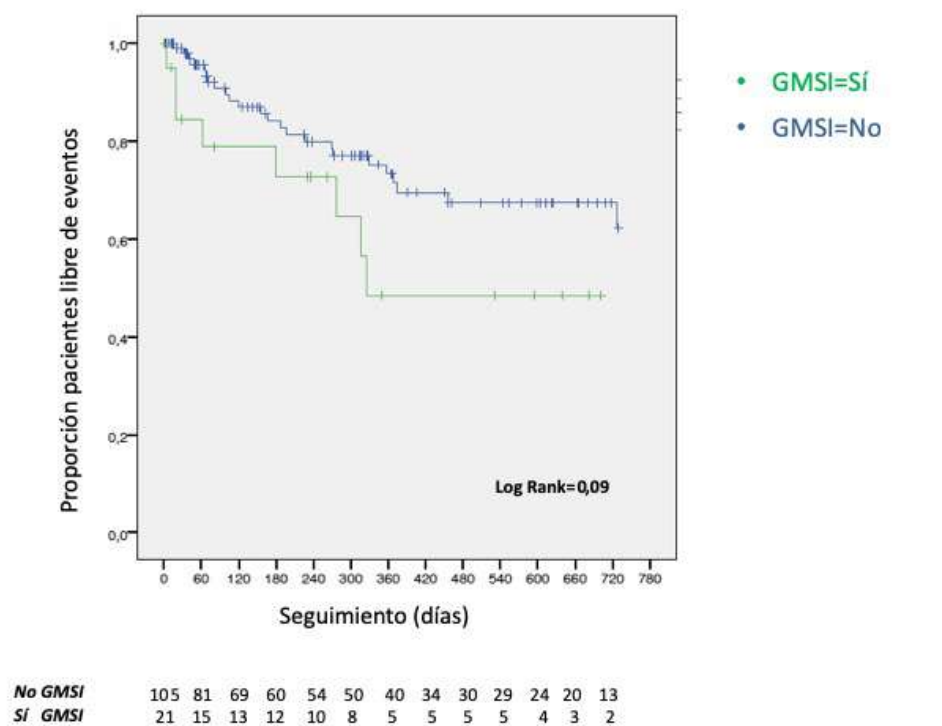


Figura 31. Kaplan Meier: Reingreso por IC a dos años según la presencia de GMSI.

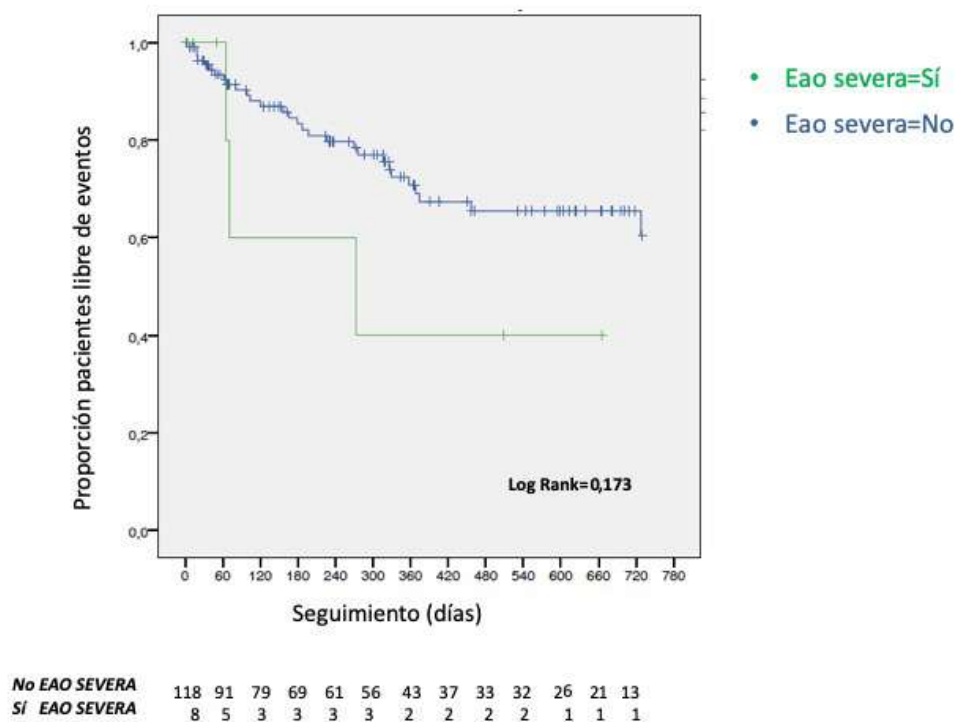


Figura 32. Kaplan Meier: Reingreso por IC a dos años según la presencia de estenosis aórtica severa.

3.3. Objetivo combinado (reingresos por IC o mortalidad)

Los pacientes que cumplieron el objetivo combinado de muerte o reingreso por IC a los 2 años recibían menos frecuentemente tratamiento con IECAS en comparación con los que no alcanzaron el objetivo (19% versus 45%, $p=0,006$) (**Tabla 11**); en cambio un mayor porcentaje de estos pacientes recibían tratamiento con ACA (28,6% versus 15,9%, $p=0,099$). Estos pacientes además tenían una función renal peor que los pacientes que no alcanzaron el objetivo, reflejada por unos valores mayores de creatinina (1,1mg/dl versus 1mg/dl, $p=0,028$) y un FG más bajo (52ml/min/m² versus 60ml/min/m², $p=0,01$).

RESULTADOS

Tabla 11. Características de la población según el objetivo combinado (muerte o reingreso por IC) a dos años

| Descripción Población | No eventos (n=84) | Eventos (n=42) | p-valor |
|--|----------------------------|---------------------------|--------------|
| Edad (años) | 81,5 (74,2-86) | 83 (78,7-87) | 0,214 |
| Hombres (%) | 46,4 | 43,9 | 0,79 |
| Diabetes (%) | 32,1 | 31 | 0,892 |
| Tabaco (%) | 31,3 | 39 | 0,487 |
| Dislipemia (%) | 53,6 | 52,4 | 0,9 |
| Hipertensión (%) | 86,7 | 81 | 0,396 |
| Fibrilación auricular (%) | 62,7 | 64,3 | 0,669 |
| Cardiopatía isquémica (%) | 16,7 | 11,9 | 0,483 |
| Portador de marcapasos (%) | 8,4 | 16,7 | 0,175 |
| GMSI (%) | 14,3 | 21,4 | 0,313 |
| Captación en gammagrafía (%) | 4,4 | 5,9 | 0,814 |
| Estenosis aórtica severa (%) | 6 | 7,1 | 0,796 |
| Medicación al ingreso | | | |
| Acetilsalicílico (%) | 28,9 | 26,2 | 0,749 |
| Anticoagulación (%) | 59 | 57,1 | 0,839 |
| Clopidogrel (%) | 6,1 | 7,1 | 0,823 |
| IECAs (%) | 44,6 | 19 | 0,006 |
| ARA II (%) | 15,7 | 26,2 | 0,162 |
| Betabloqueantes (%) | 53 | 40,5 | 0,187 |
| Calcioantagonistas (%) | 15,9 | 28,6 | 0,099 |
| Tiazidas (%) | 16,9 | 19 | 0,763 |
| Diuréticos del asa (%) | 79,4 | 81 | 0,977 |
| Antialdosterónicos (%) | 16,9 | 23,8 | 0,354 |
| Digoxina (%) | 8,4 | 9,5 | 0,839 |
| Estatinas (%) | 42,2 | 45,2 | 0,744 |
| Antiarrítmicos (%) | 10,8 | 4,8 | 0,27 |
| Valores de laboratorio | | | |
| Creatinina (mg/dL) | 1(0,8-1,36) | 1,1 (0,8-1,62) | 0,028 |
| Filtrado glomerular (mL/min) | 60 (49-79,8) | 52 (37,7-66,5) | 0,01 |
| Hemoglobina (g/dL) | 12,2 (11,2- 13) | 11,8 (10,9-13,6) | 0,71 |
| Volumen corpuscular medio (fl) | 91,9 (86,8-94,5) | 91,9 (88,8-94,5) | 0,774 |
| Plaquetas (n/mm ³) | 215.000 (175.000- 289.000) | 210.000 (166.000-282.000) | 0,567 |
| Leucocitos (n/mm ³) | 7.000 (5.900-9.300) | 7.065 (5.700-8.962) | 0,556 |
| Neutrófilos (%) | 68,1 (59,2-75,5) | 68 (62,9-73,2) | 0,181 |
| Natremia (mEq/L) | 139 (137-141) | 139 (136-140,2) | 0,737 |
| Potasemia (mEq/L) | 4,2(3,9-4,7) | 4,2 (3,8-4,5) | 0,826 |
| NT-proBNP (pg/ml) | 1.900 (1.107,5-3.540) | 2.620(1.240-4.630) | 0,423 |
| BNP (pg/ml) | 281,5 (116,75-671,25) | 409 (154-991,75) | 0,248 |
| Potasio>5 mEq/L (%) | 8,3 | 16,7 | 0,175 |
| Péptidos natriuréticos por encima de la mediana [†] (%) | 33,3 | 35,7 | 0,171 |
| Valores ecocardiográficos | | | |
| FEVI (%) | 60 (55-60) | 60 (55-65) | 0,5 |
| Aurícula izquierda (PEL) (mm) | 39 (35-44) | 42 (37-45) | 0,135 |
| Aurícula izquierda (4C) (mm) | 58 (53-62) | 58 (51,7-63,2) | 0,89 |
| Aurícula derecha (4C) (mm) | 52 (45-61) | 53 (47,5-64,2) | 0,610 |
| Diámetro VI (mm) | 44 (38-47) | 43 (39-45,7) | 0,952 |
| Diámetro VD (mm) | 37,5 (34-42) | 39,5 (35-42,5) | 0,382 |
| Espesores VI (mm) | 10,5 (9,5-11) | 11 (9,3-11) | 0,516 |
| Dilatación aurícula izquierda (%) | 85,7 | 88,1 | 0,831 |
| Disfunción diastólica o no evaluable (%) | 96,3 | 100 | 0,615 |

*ARA II= Antagonistas del receptor de la angiotensina II, FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, GMSI= gammapatía monoclonal de significado incierto, IECAs= inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo. [†] Solo disponemos de los valores de péptidos natriuréticos en 100 pacientes.

RESULTADOS

Se realizó un análisis univariado (regresión de Cox) para cada una de las variables en función del objetivo combinado (**Tabla 12**). Posteriormente se realizó un análisis multivariado con aquellas variables con $p < 0,2$ en el univariado.

Tanto la variable IECAS como la variable combinada IECAS/ARA II presentaron $p < 0,2$ en el análisis univariado. Para evitar superposición de resultados, seleccionamos únicamente la variable IECAS y la variable ARA II para el análisis multivariado. Para la evaluación de la función renal en el análisis multivariado se seleccionó únicamente la variable FG en lugar de la variable creatinina. Los resultados del análisis multivariado se muestran en la **Tabla 12**.

En el análisis multivariado la terapia con IECAS mostró una tendencia como protector independiente en cuanto al desarrollo del objetivo combinado a dos años (HR 0,285, 95% IC [0,08-1,017], $p = 0,053$), aunque no significativa (**Tabla 12**).

RESULTADOS

Tabla 12. Análisis univariado y multivariado para el objetivo combinado (muerte o reingreso por IC) a los dos años

| Variable | p (univariado) | p (multivariado) | Razón de riesgo | IC 95% | |
|---|-------------------|---------------------|--------------------|--------|-------|
| | | | | Inf | Sup |
| Edad (años) | 0,289 | | | | |
| Hombres (%) | 0,706 | | | | |
| Diabetes (%) | 0,737 | | | | |
| Tabaco (%) | 0,293 | | | | |
| Dislipemia (%) | 0,833 | | | | |
| Hipertensión (%) | 0,62 | | | | |
| Fibrilación auricular (%) | 0,507 | | | | |
| Cardiopatía isquémica (%) | 0,683 | | | | |
| Portador de marcapasos (%) | 0,323 | | | | |
| GMSI (%) | 0,219 | | | | |
| Captación en gammagrafía (%) | 0,859 | | | | |
| Estenosis aórtica severa (%) | 0,42 | | | | |
| Medicación al ingreso | | | | | |
| Acetilsalicílico (%) | 0,966 | | | | |
| Anticoagulación (%) | 0,751 | | | | |
| Clopidogrel (%) | 0,331 | | | | |
| IECAS (%) | 0,012 | 0,053 | 0,285 | 0,08 | 1,017 |
| ARA II (%) | 0,178 | 0,773 | | | |
| IECAS/ARA II (%) | 0,14 | | | | |
| Betabloqueantes (%) | 0,219 | | | | |
| Calcioantagonistas (%) | 0,103 | 0,1 | | | |
| Tiazidas (%) | 0,477 | | | | |
| Diuréticos de asa (%) | 0,615 | | | | |
| Antialdosterónicos (%) | 0,069 | 0,831 | | | |
| Digoxina (%) | 0,857 | | | | |
| Estatinas (%) | 0,699 | | | | |
| Antiarrítmicos (%) | 0,417 | | | | |
| Valores de laboratorio | | | | | |
| Creatinina (mg/dl) | 0,012 | | | | |
| Filtrado glomerular (ml/min) | 0,007 | 0.863 | | | |
| Hemoglobina (g/dl) | 0,711 | | | | |
| Volumen corpuscular medio (fl) | 0,953 | | | | |
| Plaquetas (n/mm ³) | 0,980 | | | | |
| Leucocitos (n/mm ³) | 0,963 | | | | |
| Neutrófilos (%) | 0,359 | | | | |
| Natremia (mEq/L) | 0,715 | | | | |
| Potasemia (mEq/L) | 0,448 | | | | |
| BNP (pg/ml) | 0,257 | | | | |
| NT-proBNP (pg/ml) | 0,449 | | | | |
| Péptidos natriuréticos por encima de la mediana (%) | 0,136 | 0,345 | | | |
| Potasio > 5mEq/L (%) | 0,052 | 0,854 | | | |
| Valores ecocardiográficos | | | | | |
| FEVI (%) | 0,795 | | | | |
| Aurícula izquierda (PEL) (mm) | 0,712 | | | | |
| Aurícula izquierda (4C) (mm) | 0,646 | | | | |
| Aurícula derecha (4C) (mm) | 0,944 | | | | |
| Diámetro VI (mm) | 0,924 | | | | |
| Diámetro VD (mm) | 0,485 | | | | |
| Espesores VI (mm) | 0,63 | | | | |
| Dilatación de aurícula izquierda (%) | 0,658 | | | | |
| Disfunción diastólica o no evaluable (%) | 0,79 | | | | |

*ARA II= Antagonistas del receptor de la angiotensina II, FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, GMSI= gammapatía monoclonal de significado incierto, IECAs= inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo.

RESULTADOS

Las curvas de Kaplan Meier mostraron una menor incidencia de eventos adversos en pacientes bajo tratamiento con IECAS, sin alcanzar la significación estadística (**Figura 33**).

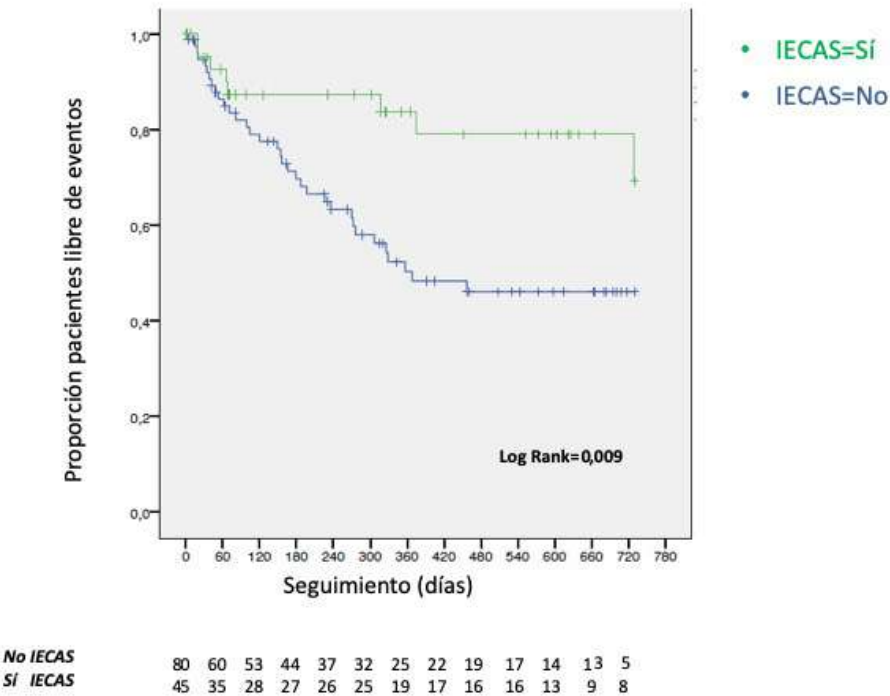


Figura 33. Kaplan Meier: Objetivo combinado a dos años según la toma de IECAS.

DISCUSIÓN

1. Prevalencia de amiloidosis por transtiretina en pacientes con ICfEP y sin HVI

Se trata del primer estudio que evalúa de forma prospectiva la prevalencia de AC por TTR en pacientes con ICfEP y sin HVI significativa (espesor máximo 12mm). El principal hallazgo en nuestra población es que la prevalencia de ATTR en pacientes con ICfEP y sin HVI significativa fue del 4.8%. Las tasas de hospitalización por IC en países europeos están en torno a 246,2 por 100.000 habitantes (175). La población actual en España es de alrededor de 47 millones de habitantes, lo que equivaldría a aproximadamente 115.620 pacientes ingresados al año por IC. Además, se calcula actualmente que hasta un 50% de los casos de IC tienen FEVI preservada (8,28,176), lo que equivaldrá a aproximadamente 57.810 ingresos al año por ICfEP. Hasta el 4,8% (n=2.775) de estos pacientes tendría ATTR, sin tener HVI; esto, junto a la prevalencia del 13% estimada por el grupo de García Pavía (68) en pacientes con ICfEP y con HVI \geq 12mm, sumaría una prevalencia de ATTR que puede llegar hasta el 18% de los pacientes ingresados con ICfEP. Este porcentaje equivaldría a un total de 10.406 ingresos al año (casi 30 ingresos al día) secundarios a una entidad que, actualmente tiene tratamientos potencialmente eficaces, o al menos se podría evitar en esta población tratamientos que se consideran deletéreos.

Esto probablemente convierte a la ATTR en una de las causas más frecuentes de ICfEP. En nuestro estudio hemos ido un paso más allá al demostrar que la presencia de esta enfermedad también es frecuente incluso en pacientes que aún no han desarrollado HVI significativa.

2. Importancia del diagnóstico precoz de la amiloidosis cardiaca por transtiretina

La precocidad del diagnóstico es fundamental para una mayor eficacia del tratamiento. El único tratamiento hasta la fecha que ha demostrado una disminución de la mortalidad en pacientes con AC por TTR es Tafamidis, y su efectividad es significativamente mayor en estadios

DISCUSIÓN

precoces (156). Tafamidis es un fármaco estabilizador de tetrámetro, que impide el depósito de nuevas fibrillas amiloides en el miocardio.

En el estudio publicado en New England Journal of Medicine (156), Tafamidis demostró una reducción de la mortalidad por todas las causas frente a placebo, con una reducción absoluta de la mortalidad del 13.4%, y una reducción del riesgo relativo de hospitalización por causas cardiovasculares del 32%. Dentro de los subgrupos preespecificados, los resultados de Tafamidis fueron favorables en todos los pacientes salvo aquellos en clase funcional de la NYHA III, para los que las tasas de reingreso fueron mayores. Estos datos resaltan que la necesidad de un diagnóstico precoz para la optimización del tratamiento con Tafamidis, que es más eficaz en fases precoces.

Además, en el estudio ATTR-ACT (156) se objetivó que la reducción de la mortalidad se producía a partir de los 18 meses de tratamiento (**Figura 34**). Tafamidis es un fármaco estabilizador del tetrámero, y por tanto no elimina los depósitos amiloides ya presentes en el miocardio, sino que su mecanismo de acción consiste en reducir la producción de esos depósitos. En presencia de HVI significativa, los beneficios de Tafamidis son escasos, ya que no revierte la HVI. Se postula que es por este motivo, que Tafamidis no resultó coste-efectivo en el análisis realizado posteriormente en EEUU (177), probablemente por tratarse de pacientes con HVI avanzada y tener un efecto tardío. De forma similar, los efectos en la prueba de la marcha de 6 minutos y en los cuestionarios de calidad de vida resultaban beneficiosos tras los primeros 6 meses. En este sentido, el diagnóstico de AC por TTR en ausencia de HVI significativa es fundamental para conseguir una mejoría más precoz en estos pacientes.

DISCUSIÓN

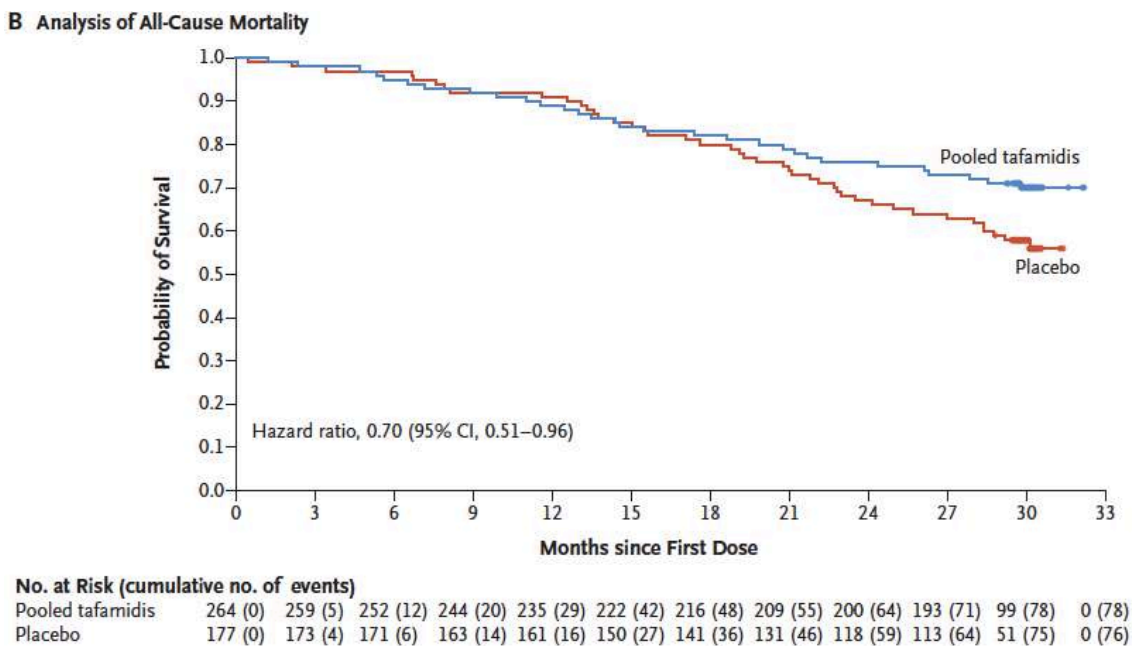


Figura 34. Curvas de supervivencia en pacientes con AC por TTR en tratamiento con Tafamidis versus placebo. Estudio ATTR-ACT, obtenido de referencia (156).

En nuestro estudio hemos documentado que un porcentaje significativo de pacientes presentan la enfermedad sin presentar aún datos ecocardiográficos muy evidentes, lo que nos abre la posibilidad de un diagnóstico de la enfermedad mucho más precoz. La mal llamada *hipertrofia ventricular* se trata en realidad de una hiperplasia del tejido por depósito de material amiloide en el intersticio del miocardio; la ausencia de hipertrofia visible o la hipertrofia <12 mm supondría un depósito de material amiloide mucho menor, y, por consiguiente, un estadio mucho más precoz de la enfermedad. En nuestro estudio, el paciente 1 se encontraba en clase funcional I, y los pacientes 2 y 3 se encontraban en clase funcional II, por lo que habrían sido buenos candidatos para recibir tratamiento con expectativas de eficacia. La identificación de ATTR en un 5% de pacientes con ICfEP sin datos de HVI significativa supone una revolución en los tiempos de diagnóstico de la enfermedad.

Además, la supervivencia de la enfermedad varía mucho en función del estadio en el que se encuentre. Los dos sistemas principales de estadiaje (Grogran 2016 (37) y Gillmore 2017 (144)) incluyen parámetros como la troponina, el NT-proBNP y la función renal. La detección precoz de la enfermedad permitiría un seguimiento más estrecho de estos pacientes con control

DISCUSIÓN

estricto de estos parámetros, evitar aquellos fármacos que pudieran resultar deletéreos para su manejo. En particular se desaconseja el uso de digoxina y ACA en estos pacientes. También puede ser perjudicial el uso de vasodilatadores, que pueden ser mal tolerados en estos pacientes que suelen presentar hipotensión ortostática y pueden asociar fracaso renal agudo secundario a estos fármacos. Por último, la identificación precoz cobra especial importancia en las formas hereditarias de la enfermedad (ATTRh). Por un lado, porque las formas hereditarias que asocian afectación neurológica tienen tratamientos dirigidos como el Inotersén y el Patisirán que mejoran el pronóstico de la enfermedad. Por otro lado, porque el reconocimiento precoz de los pacientes con ATTRh nos permitirá la identificación y el tratamiento de los familiares de primer grado afecto. Debido a la eficacia de los tratamientos en las formas ATTRh, actualmente está indicado el estudio genético en todos los pacientes en los que se realice el diagnóstico de la enfermedad (28). Esto incluye también a los pacientes de edad avanzada, ya que no se puede descartar la etiología genética que puede presentarse también con clínica larvada y afectación de la población anciana. La recomendación actual es de secuenciación del gen completo de la TTR (28). En el caso de nuestro estudio, se realizó la secuenciación completa del gen de la TTR y en los 3 pacientes resultó negativo para las mutaciones actualmente conocidas, dando lugar en los 3 casos al diagnóstico de ATTRwt. Hay que recalcar que, el estudio de las mutaciones que dan lugar a las formas hereditarias de ATTR está en continuo desarrollo y que es posible que en los próximos años nos encontremos con más formas de ATTRh.

3. Implicación en el manejo de la ICfEP

El hecho de que en torno a un 5% de pacientes con ICfEP con espesores < 12mm presenten un diagnóstico de ATTR, una enfermedad que actualmente cuenta con tratamientos que reducen la mortalidad de los pacientes que la padecen, supone una revolución en el manejo clínico de la ICfEP. La IC afecta a más de un 10% de la población mayor de 70 años, y se estima que el 50% de los casos son englobados dentro de la ICfEP (8,176,178). La población que se

DISCUSIÓN

incluye en este grupo suele ser de edad avanzada y con múltiples comorbilidades. En relación con el envejecimiento de la población y las patologías crónicas, la tendencia epidemiológica es hacia un predominio de la ICFEP. Es por ello por lo que la identificación de las diferentes enfermedades que componen esta entidad es de un interés creciente. Pese a la alta prevalencia, mortalidad y coste asociado de la ICFEP hasta ahora los ensayos clínicos no han mostrado claros beneficios de ningún fármaco en el tratamiento de la IC, y no se dispone de evidencias para el tratamiento de la ICFEP. Los principales problemas a la hora de encontrar tratamientos efectivos en la ICFEP son la gran variedad de entidades que se engloban dentro de la ICFEP y la heterogeneidad de la población que la componen, con múltiples comorbilidades y situaciones diversas. Así, determinar el origen de la ICFEP según la etiología puede ser clave en el tratamiento del enfermo. Aún de mayor importancia es la identificación de entidades que tienen un tratamiento que puede potencialmente aumentar la supervivencia de estos pacientes, como es el caso de la ATTR.

En la ATTR, además de los tratamientos específicos, es fundamental adoptar una serie de medidas generales en estos pacientes. El algoritmo CHAD-STOP(145) recoge las principales medidas a adoptar: prevención de alteraciones del ritmo y de la conducción (C); mantenimiento de frecuencia cardíaca alta (H); anticoagulación (A); diuréticos (D) y suspender tratamientos con BB, ACA, IECAS y digoxina (STOP). Es frecuente el uso de fármacos vasodilatadores en pacientes con ICFEP sin causa filiada (ACA, IECAS), y sin embargo en pacientes con ATTR pueden ser mal tolerados y producir un daño renal. En particular en nuestro estudio, la paciente 3 recibió una dosis baja de IECAS (lisinopril 2,5mg/24h) previo al diagnóstico de ATTR, lo que llevó a un fracaso renal agudo, que resolvió suspendiendo el fármaco. El uso de estos fármacos es muy frecuente en pacientes con IC y en caso de que se trate de ATTR pueden suponer un riesgo importante. Por otro lado, es recomendable en estos pacientes descartar la presencia de hipotensión ortostática, dato frecuente y que puede ser causa de muchos de los síntomas que presenten (síncopes, etc.) y que se asociará a peor tolerancia de los fármacos vasodilatadores.

DISCUSIÓN

Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplían los criterios que definen ICfEP (1), por lo que los resultados son extrapolables a estudios futuros. El hecho de que un 5% de los pacientes con ICfEP incluso sin datos ecocardiográficos evidentes como la HVI, debe suponer un cambio en el manejo clínico de estos pacientes. Aumentar el índice de sospecha es fundamental en estos pacientes para permitir el reconocimiento y tratamiento de esta enfermedad. La prevalencia es significativa como para que planteemos la posibilidad de un cribado de AC en los pacientes con ICfEP sin un diagnóstico etiológico claro. Para este fin, la gammagrafía con Tc-DPD es una herramienta útil, barata (en torno a 30€ la dosis de DPD) y con escasa radiación (4mSv, que sería equivalente a dos años de radiación natural de fondo en Madrid) para el diagnóstico.

4. Identificación de afectación cardíaca por ATTR en fases previas a la HVI significativa (red flags)

La identificación de la ATTR cuando no hay datos de HVI significativos puede suponer un reto para el clínico. Es importante recordar que, además de la HVI, hay otros datos ecocardiográficos que deben alertar sobre la posibilidad de una enfermedad infiltrativa. En particular en la ATTR son frecuentes la pérdida de la función auricular, la dilatación biauricular, la alteración de la función diastólica con presiones de llenado altas, la afectación del VD y la presencia de derrame pericárdico. En la población de nuestro estudio, los 3 pacientes presentaron dilatación biauricular; la función sistólica del VD estaba en rango bajo de la normalidad en dos pacientes y reducida en un paciente. Por otro lado, el estudio con técnicas de deformación miocárdica también nos habría aportado información. Sin embargo, la identificación de esta enfermedad no se debe basar únicamente en datos de imagen, sino que la sospecha clínica es fundamental. La presencia de ICfEP, con datos de IC derecha, y la presencia de hipotensión o mala tolerancia a fármacos antihipertensivos previamente bien tolerados es muy sugestiva de la enfermedad. Si además presentan algún dato característico como el síndrome del túnel del carpo bilateral (como el caso de la paciente 3), rotura espontánea del tendón del bíceps, estenosis de canal lumbar (paciente 3), o sintomatología periférica como

DISCUSIÓN

parestesias en miembros inferiores o disautonomía, debemos de pensar en ATTR. La presencia de un patrón de pseudoinfarto en el ECG (como es el caso de los pacientes 1 y 3), la presencia de alteraciones de la conducción y bajos voltajes en el ECG también son datos característicos. Con todo ello, podremos acercarnos más al diagnóstico con técnicas como la RMC (alta sensibilidad, pero inespecífica a la hora de diferenciar entre las formas AL y ATTR) y la gammagrafía con derivados del tecnecio. En el caso de los pacientes del estudio, todos tuvieron una captación en la gammagrafía con Tc-DPD positiva, con captación grado 3 (superior a hueso). En todos los casos, se descartó la presencia de pico monoclonal en sangre, por lo que basándonos en los criterios publicados en *Circulation* en 2016 para el diagnóstico no invasivo de la ATTR (67), podríamos confirmar el diagnóstico de AC por transtiretina en los 3 pacientes.

5. Eventos

En cuanto a los eventos clínicos, la tasa de reingreso por IC a los 2 años fue del 25%, más baja de lo que se ha descrito previamente en estudios como ESC-Pilot (179), en el que la tasa de reingreso fue del 44% al año. Por otro lado, la mortalidad a dos años en nuestro estudio fue del 16.6%, que se asemeja a la mortalidad anual recogida en el ESC-Pilot (179), que fue del 17% en pacientes con hospitalización previa; la principal diferencia es que la mayoría de estos estudios epidemiológicos incluyen un gran espectro de pacientes con IC y pacientes con ICFeR, lo que explica las variaciones en las tasas de eventos. En cuanto al objetivo combinado (muerte o reingreso por IC a los 2 años) la tasa fue del 33%.

Hubo varios factores que se correlacionaron con los eventos. La terapia con IECA o ARA II se asoció con una reducción de la mortalidad, y la terapia con IECAS con una reducción de las tasas de reingreso por IC.

El mecanismo por el que los IECAS suponen un beneficio en cuanto a tasas de mortalidad o reingreso por IC no está claro. Varios estudios previos no pudieron demostrar un beneficio de la terapia con IECAS/ARAII en pacientes con ICFeR (180,181), aunque un metaanálisis reciente sí

DISCUSIÓN

que sugiere un beneficio por estos fármacos (182). Probablemente el efecto beneficioso de los IECAS en esta población de IC-FEP tenga relación con el mecanismo fisiopatológico de la IC. La hipertensión y el remodelado cardíaco juegan un papel en la IC-FEP; además, el eje renina-angiotensina-aldosterona está íntimamente relacionado con mecanismos inflamatorios y sus subproductos. Esto podría justificar la razón de este efecto, incluso un mecanismo sinérgico. Los beneficios mostrados en las **Figuras 28 y 30** llaman la atención sobre la eficacia de estos fármacos a corto plazo. Todo ello suena esperanzador sobre todo desde que el fármaco más prometedor, sacubitril/valsartan, no demostró beneficio cuando se comparó con Valsartan en el estudio PARAGON-HF (183).

La falta de eficacia de los tratamientos para la IC-FEP en múltiples estudios puede tener relación con la gran heterogeneidad de esta población. La IC-FEP afecta a una población muy heterogénea, que incluye pacientes en general de edad avanzada con múltiples comorbilidades (diabetes, hipertensión) y diferentes fenotipos cardíacos (MCH, enfermedades infiltrativas, cardiopatía hipertensiva). Además, la definición de IC-FEP ha cambiado a lo largo del tiempo, y las guías europeas actuales (1) definen la IC-FEP cuando la FEVI es $\geq 50\%$, y denominan IC con fracción de eyección en rango medio cuando la FEVI es 40-49%. Algunos grandes estudios previos han incluido grupos muy heterogéneos de pacientes; por ejemplo, en el PARAGON-HF (183), se incluyeron pacientes con FEVI $\geq 45\%$ y cualquier espesor de pared ventricular, sin encontrar ningún beneficio del sacubitril/valsartan en comparación con el valsartan solo. Una explicación plausible sería que la población seleccionada incluía en realidad pacientes con diferentes entidades dentro del espectro de la IC-FEP, en las que los mecanismos fisiopatológicos y la respuesta a las terapias puede ser diferente en cada forma. Por otro lado, en este estudio, se objetivó una heterogeneidad de la efectividad del tratamiento en función del rango de FEVI, de manera que en pacientes con FEVI en rango más bajo (45-57%) había una tendencia a un efecto beneficioso del fármaco.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, por el contrario, incluimos una población muy seleccionada de pacientes que cumplían criterios de IC-FEP según las guías europeas actuales, con FEVI $\geq 50\%$ y un espesor ventricular máximo $< 12\text{mm}$. En esta población concreta, la respuesta a la terapia con IECAS/ARA II fue beneficiosa. Nuestra hipótesis es que cada forma de IC-FEP tiene un perfil diferente, y una aproximación más concreta a cada entidad de las que integran el gran grupo de IC-FEP podría ser útil para identificar las mejores terapias.

Otra de las variables que determinaron el pronóstico fue el FG. En nuestro estudio los pacientes con un FG peor tenían un mayor riesgo de reingreso por IC. La IC y la enfermedad renal crónica se asocian muy frecuentemente, y comparten un gran número de características epidemiológicas, con afectación de grupos poblacionales parecidos y similares factores de riesgo (diabetes, hipertensión, dislipemias). La enfermedad renal crónica se ha asociado en varios estudios con una mayor frecuencia de eventos (sobre todo mayor mortalidad) y un peor pronóstico en los pacientes con IC (184). Uno de los problemas de los pacientes con IC durante los ingresos es el desarrollo de fracaso renal agudo, ya que estos episodios se relacionan con el desarrollo de enfermedad renal crónica que condiciona a su vez el pronóstico de la IC. La combinación del uso de diuréticos, medios de contraste y fármacos potencialmente nefrotóxicos suelen contribuir al empeoramiento de la función renal. Todo ello resulta congruente con que el FG fuera un factor protector en nuestro estudio.

Es comprensible que el pronóstico de los pacientes incluidos se viera afectado por la presencia de estenosis aórtica severa, condición que se relacionó con un mayor riesgo de reingreso por IC a los dos años. Es destacable que estos pacientes con estenosis aórtica severa cumplían los criterios de inclusión en el estudio, es decir, tenían FEVI $\geq 50\%$ y espesores máximos de VI $< 12\text{mm}$. A veces nos encontramos en la práctica clínica con situaciones similares, pacientes con estenosis aórtica severa o en el límite de la severidad, que reingresan en múltiples ocasiones por IC pero mantienen la FEVI y no tienen gran HVI. Estos pacientes, siguiendo las indicaciones de las guías europeas actuales, se realizan el recambio valvular ya sea quirúrgico o percutáneo.

DISCUSIÓN

Sin embargo, es importante conocer que algunos de estos pacientes con estenosis aórtica severa van a tener además un diagnóstico de AC. Se ha visto que ambas entidades conviven frecuentemente, hasta en un 6% de pacientes que se sometieron a cirugía de recambio valvular (34) y en hasta un 16% en pacientes que se sometieron a implante de TAVI (35); todos los casos fueron de ATTRwt. Algunos estudios además sugieren que el pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica severa y AC es peor que en los que no padecen la enfermedad infiltrativa (185). Es por tanto razonable considerar el cribado de la AC en pacientes con estenosis aórtica severa que precisen de intervención sobre la válvula, sobre todo porque el pronóstico en estos pacientes es diferente y hasta hoy no se conoce la mejor estrategia terapéutica para estos pacientes.

6. Limitaciones

En primer lugar, este estudio tiene las limitaciones propias de un estudio observacional y unicéntrico, con el sesgo de selección que esto puede suponer y las limitaciones a la hora de extrapolar estos resultados a la población general. En segundo lugar, la edad de la población era avanzada y se han perdido varios pacientes que han abandonado el estudio por dificultad para realizarse las pruebas pertinentes o por fallecimiento. Por ello, el número de gammagrafías realizadas (n=63) es limitado y puede haber limitado nuestros resultados en cuanto a la prevalencia de amiloidosis por transtiretina en una población con ICfEP. Sin embargo, los datos que hemos tenido pueden tener un impacto clínico muy significativo, y pueden suponer un cambio a la hora de orientar el diagnóstico etiológico (y por tanto el tratamiento) en pacientes englobados dentro del grupo de ICfEP. En tercer lugar, se ha utilizado la definición de ICfEP de las guías europeas; en caso de haber utilizado las guías americanas, que definen ICfEP cuando la FEVI es >40% el porcentaje de pacientes incluidos podría haber sido mayor, así como la prevalencia de AC por transtiretina, que puede producir en algunos casos disfunción ventricular ligera. En cuarto lugar, el diagnóstico de amiloidosis por transtiretina se ha realizado mediante

DISCUSIÓN

un diagnóstico no invasivo y no disponemos de biopsia endomiocárdica en estos pacientes. En el estudio se ha seguido el algoritmo propuesto en el trabajo de Gillmore en 2016 (67), con un valor predictivo positivo del 100% en los casos en que la gammagrafía con TC-DPD tenga un grado de captación 2-3 en ausencia de pico monoclonal permite confirmar el diagnóstico sin necesidad de estudio histológico; sin embargo, la biopsia endomiocárdica junto con técnicas de inmunohistoquímica o espectrometría de masas son el gold estándar. Por último, no disponemos de seguimiento ecocardiográfico en los pacientes con diagnóstico de AC por transtiretina. Algunas cuestiones por resolver son cuándo desarrollarán estos pacientes hipertrofia de VI y en caso de que la desarrollen, la influencia que esta tendrá en el pronóstico.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI preservada y sin hipertrofia ventricular izquierda significativa es del 4,8%.
2. La prevalencia es significativa y plantea la posibilidad de un cribado de amiloidosis cardiaca para el grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI preservada sin un diagnóstico etiológico claro, incluso en ausencia de hipertrofia ventricular.
3. En la población de nuestro estudio, compuesta por un grupo muy homogéneo de pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI preservada con criterios muy definidos y sin hipertrofia ventricular significativa, objetivamos un beneficio con la toma de IECAS o ARA II, que supuso una reducción de la mortalidad; asimismo la terapia con IECAS demostró una reducción en los ingresos por insuficiencia cardiaca.

REFERENCIAS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–200.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137–46.
3. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: The EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:531–9.
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123.
5. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40:3297–317.
6. Gladden JD, Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *Pflugers Arch*. 2014;466:1037–1053.
7. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC, McMurray JJV. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2349–56.
8. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2016;375:1868–77.
9. Venkatesh Y. Anjan, MDa, Timothy M. Loftus, BAa, Michael A. Burke, MDa C, Nausheen Akhter, MDa, Gregg C. Fonarow, MDd, Mihai Gheorghiade, MDa, b A, Sanjiv J. Shah Md. Prevalence, Clinical Phenotype, and Outcomes Associated With Normal B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*

REFERENCIAS

- 2012; 110 870–876.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2019;41:111–88.
 11. Grant PJ, Chairperson E, Germany SDA, France ND, Uk CD, Germany HH, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – Summary. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2014;11:133–73.
 12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117–2128.
 13. W. MK, Bruce N, Vlado P, Dick de Z, Greg F, Ngozi E, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events. *Circulation*. 2018;137:323–34.
 14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;380:347–57.
 15. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
 16. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2817–27.
 17. García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:797–808.
 18. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: Assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97:75–84.
 19. Podduturi V, Armstrong DR, Hitchcock MA, Roberts WC, Guileyardo JM. Isolated atrial amyloidosis and the importance of molecular classification. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*.

REFERENCIAS

- 2013;26:387–389.
20. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1323–41.
 21. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126:1286–300.
 22. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Törnroth T, Leirisalo-Repo M. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid*. 2008;15:262–8.
 23. Eriksson M, Schönland S, Yumlu S, Hegenbart U, Von Hutten H, Gioeva Z, et al. Hereditary apolipoprotein AI-associated amyloidosis in surgical pathology specimens: Identification of three novel mutations in the APOA1 gene. *J Mol Diagnostics*. 2009;11:257–62.
 24. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10:1086–97.
 25. Testro A, Brennan S, Macdonell R, Hawkins P, Angus P. Hereditary Amyloidosis with Progressive Peripheral Neuropathy Associated with Apolipoprotein AI Gly26Arg: Outcome of Hepatorenal Transplantation. *Liver Transplant*. 2007;13:1028–31.
 26. Klabunde T, Petrassi HM, Oza VB, Raman P, Kelly JW, Sacchettini JC. Rational design of potent human transthyretin amyloid disease inhibitors. *Nat Struct Biol*. 2000;7:312–21.
 27. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: A clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:398–408.
 28. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2872–91.
 29. Guimaraes A, Viana Pinheiro A LI. Sural nerve biopsy in familial amyloidotic polyneuropathy: a morphological and morphometric polyneuropathy. In: Natvig JB, Forre O, Husby G, Husenbekk A, Skogen B, Sletten K, Westermark P, eds *Amyloid and Amyloidosis* London, United Kingdom: Kluwer Academic Publishers; 1990:493–498.
 30. Zeier M, Perz J, Linke RP, Donini U, Waldherr R, Andrassy K, et al. No regression of renal

REFERENCIAS

- AL amyloid in monoclonal gammopathy after successful autologous blood stem cell transplantation and significant clinical improvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2644–7.
31. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, et al. Human Amyloidogenic Light Chains Directly Impair Cardiomyocyte Function Through an Increase in Cellular Oxidant Stress. *Circ Res*. 2004;94:1008–10.
 32. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, del Monte F, Ward JE, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38 MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107:4188–93.
 33. Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*. 2016;37:1826–34.
 34. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1–11.
 35. Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Casta A, Morgenstern R, Deluca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. 2018;2879–87.
 36. Esther González-López ÁL-S y PG-P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. *Progreso y esperanza. Rev Esp Cardiol*. 2017;70:991–1004.
 37. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1014–20.
 38. Gonzalez-Lopez E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, Haro-del Moral FJ De, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis : disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38:1895–904.

REFERENCIAS

39. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203–12.
40. Castaño A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20:163–78.
41. Devesa-Arbiol A, Aceña-Navarro Á, Pello-Lázaro AM, Orejas Orejas M, Askari E, Merino Á, et al. Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e009493.
42. Sharmila Dorbala, Sarah Cuddy RHF. How to Image Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2019 Epublished.
43. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111:186–93.
44. Karamitsos TD, Piechnik SK, Bannyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:488–97.
45. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, et al. Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:69–80.
46. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:466–77.
47. Gallego-Delgado M, Gonzalez-Lopez E, Munoz-Beamud F, Buades J, Galan L, Munoz-Blanco JL, et al. Extracellular Volume Detects Amyloidotic Cardiomyopathy and Correlates With Neurological Impairment in Transthyretin-familial Amyloidosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:923–30.

REFERENCIAS

48. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2006;354:1362–9.
49. Go RS, Vincent Rajkumar S. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131:163–73.
50. Geller HI, Singh A, Mirto TM, Padera R, Mitchell R, Laubach JP, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy in Wild-Type Transthyretin Amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1800–5.
51. Vrana JA, Theis JD, Dasari S, Mereuta OM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica*. 2014;99:1239–47.
52. Lavatelli F, Vrana JA. Proteomic typing of amyloid deposits in systemic amyloidoses. *Amyloid*. 2011;18:177–82.
53. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2451–66.
54. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1076–84.
55. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3, 3-diphosphono-1, 2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:470–8.
56. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, et al. Role of 99mTc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:659–70.
57. Minutoli F, Di Bella G, Mazzeo A, Donato R, Russo M, Scribano E, et al. Comparison

REFERENCIAS

- between ^{99m}Tc-diphosphonate imaging and MRI with late gadolinium enhancement in evaluating cardiac involvement in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Am J Roentgenol*. 2013;200:256–65.
58. Kristen A V., Scherer K, Buss S, Aus Dem Siepen F, Haufe S, Bauer R, et al. Noninvasive risk stratification of patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:502–10.
59. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:195–201.
60. Castano A, Haq M, Narotsky DL, Goldsmith J, Weinberg RL, Morgenstern R, et al. Multicenter Study of Planar Technetium ^{99m} Pyrophosphate Cardiac Imaging. *JAMA Cardiol*. 2016;1:880–9.
61. Dorbala S. Imaging cardiac amyloidosis: an opportunity for nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol*. 2014;21:1043–4.
62. Glaudemans AWJM, van Rheenen RWJ, van den Berg MP, Noordzij W, Koole M, Blokzijl H, et al. Bone scintigraphy with ^{99m} technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21:35–44.
63. Dorbala S, Vangala D, Semer J, Strader C, Bruyere JR, Di Carli MF, et al. Imaging cardiac amyloidosis: A pilot study using ¹⁸F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1652–62.
64. Lucie Yang, M.D., Ph.D., Dwaine Rieves, M.D., and Charles Ganley MD. Brain Amyloid Imaging — FDA Approval of Florbetapir F18 Injection. *N Engl J Med*. 2012;367:885–7.
65. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging β -amyloid pathology. *JAMA*. 2011;305:275–83.

REFERENCIAS

66. Lee SP, Lee ES, Choi H, Im HJ, Koh Y, Lee MH, et al. 11C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:50–9.
67. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404–12.
68. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585–94.
69. Frederick L. Ruberg, MD, a Martha Grogan, MD, b Mazen Hanna, MD, c Jeffery W. Kelly, PHD, d Mathew S. Maurer MdA. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JACC*. 2019;73:2872–91.
70. www.amyloidosismutations.com.
71. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. *Neurology*. 2001;56:431–5.
72. Wallace MR, Dwulet FE, Conneally PM, Benson MD. Biochemical and molecular genetic characterization of a new variant prealbumin associated with hereditary amyloidosis. *J Clin Invest*. 1986;78:6–12.
73. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SDJ, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*. 2011;33:1120–7.
74. Ramløv I, Alves IL, Ramløv PJ, Husby G, Costa PP, Saraiva MJM. A Danish kindred with familial amyloid cardiomyopathy revisited: Identification of a mutant transthyretinmethionine¹¹¹ variant in serum from patients and carriers. *Am J Med*. 1992;93:3–8.
75. Buxbaum JN, Ruberg FL. Transthyretin V122I (pV142I)* cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. *Genet Med*. 2017;19:733–

REFERENCIAS

- 42.
76. Askanas V, Engel WK, McFerrin J, Vattermi G. Transthyretin Val122Ile, accumulated A β , and inclusion-body myositis aspects in cultured muscle. *Neurology*. 2003;61:257–60.
77. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, Kane I, Gallo G, Buck FS, et al. Variant-Sequence Transthyretin (Isoleucine 122) in Late-Onset Cardiac Amyloidosis in Black Americans. *N Engl J Med*. 1997;336:466–73.
78. Cornwell GG, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P, Pitkänen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med*. 1983;75:618–23.
79. Westermark P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci*. 1990;87:2843–5.
80. Hesse A, Altland K, Linke RP, Almeida MR, Saraiva MJ, Steinmetz A, et al. Cardiac amyloidosis: a review and report of a new transthyretin (prealbumin) variant. *Br Heart J*. 1993;70:111–5.
81. Gagliardi C, Perfetto F, Lorenzini M, Ferlini A, Salvi F, Milandri A, et al. Phenotypic profile of Ile68Leu transthyretin amyloidosis: an underdiagnosed cause of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1417–25.
82. Saraiva MJ, Almeida M do R, Sherman W, Gawinowicz M, Costa P, Costa PP, et al. A new transthyretin mutation associated with amyloid cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 1992;50:1027–30.
83. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:398–408.
84. Wallace MR, Conneally PM, Benson MD. A DNA test for Indiana/Swiss hereditary amyloidosis (FAP II). *Am J Hum Genet*. 1988;43:182–7.
85. Ueno S, Uemichi T, Takahashi N, Soga F, Yorifuji S, Tarui S. Two novel variants of transthyretin identified in Japanese cases with familial amyloidotic polyneuropathy:

REFERENCIAS

- Transthyretin (Glu42 to Gly) and transthyretin (Ser50 to Arg). *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;169:1117–21.
86. Saeki Y, Ueno S, Yorifuji S, Sugiyama Y, Ide Y, Matsuzawa Y. New mutant gene (transthyretin Arg 58) in cases with hereditary polyneuropathy detected by non-isotope method of single-strand conformation polymorphism analysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;180:380–5.
87. Murakami T, Maeda S, Yi S, Ikegawa S, Kawashima E, Onodera S, et al. A novel transthyretin mutation associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;182:520–6.
88. Ferlini A, Obici L, Manzati E, Biadi O, Tarantino E, Conigli P, et al. Mutation and transcription analysis of transthyretin gene in Italian families with hereditary amyloidosis: a putative novel 'hot spot' in codon 47. *Clin Genet.* 2000;57:284–90.
89. Shiomi K, Nakazato M, Matsukura S, Ohnishi A, Hatanaka H, Tsuji S, et al. A Basic Transthyretin Variant (GLU61→LYS) Causes Familial Amyloidotic Polyneuropathy: Protein and DNA Sequencing and PCR-Induced Mutation Restriction Analysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;194:1090–6.
90. Benson MD. Inherited amyloidosis. *J Med Genet.* 1991;28:73–8.
91. Skare JC, Saraiva MJM, Alves IL, Skare IB, Milunsky A, Cohen AS, et al. A new mutation causing familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;164:1240–6.
92. Jones LA, Skara JC, Cohen AS, Harding JA, Milunsky A, Skinner M. Familial amyloidotic polyneuropathy: a new transthyretin position 30 mutation (alanine for valine) in a family of German descent. *Clin Genet.* 1992;41:70–3.
93. Utsugisawa, K., Tohgi, H., Nagane, Y., Yamagata, M., Saito, K., Mihara M. Familial amyloid polyneuropathy related to transthyretin mutation val30 to leu in a Japanese family. *Muscle Nerve.* 1998;21:1783–5.

REFERENCIAS

94. Jones LA, Skare JC, Harding JA, Cohen AS, Milunsky A, Skinner M. Proline at position 36: a new transthyretin mutation associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Hum Genet.* 1991;48:979–82.
95. Izumoto S, Younger D, Hays AP, Martone RL, Smith RT, Herbert J. Familial amyloidotic polyneuropathy presenting with carpal tunnel syndrome and a new transthyretin mutation, asparagine 70. *Neurology.* 1992;42:2094–2094.
96. Benson MD, Julien J, Liepnieks J, Zeldenrust S, Benson MD. A transthyretin variant (alanine 49) associated with familial amyloidotic polyneuropathy in a French family. *J Med Genet.* 1993;30:117–9.
97. Almeida M do R, Lopez-Andreu F, Munar-Qués M, Costa PP, Saraiva MJ. Transthyretin ALA 71: A new transthyretin variant in a Spanish family with familial amyloidotic polyneuropathy. *Hum Mutat.* 1993;2:420–1.
98. Murakami T, Tachibana S, Endo Y, Kawai R, Hara M, Tanase S, et al. Familial carpal tunnel syndrome due to amyloidogenic transthyretin His 114 variant. *Neurology.* 1994;44:315–315.
99. Terazaki H, Ando Y, Misumi S, Nakamura M, Ando E, Matsunaga N, et al. A Novel Compound Heterozygote (FAP ATTR Arg104His/ATTR Val30Met) with High Serum Transthyretin (TTR) and Retinol Binding Protein (RBP) Levels. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;264:365–70.
100. Klein CJ, Nakamura M, Jacobson DR, Lacy MQ, Benson MD, Petersen RC. Transthyretin amyloidosis (serine 44) with headache, hearing loss, and peripheral neuropathy. *Neurology.* 1998;51:1462–4.
101. Mahloudji, M., Teasdall, R. D., Adamkiewicz, J. J., Hartmann, W. H., Lambird, P. A., McKusick VAT. The genetic amyloidoses with particular reference to hereditary neuropathic amyloidosis, type II (Indiana or Rukavina type). *Med.* 1969;48:1–37.
102. Jacobson DR, McFarlin DE, Kane I, Buxbaum JN. Transthyretin Pro55, a variant associated

REFERENCIAS

- with early-onset, aggressive, diffuse amyloidosis with cardiac and neurologic involvement. *Hum Genet.* 1992;89:353–6.
103. Blanco-Jerez, C. R., Jimenez-Escrig, A., Gobernado, J. M., Lopez-Calvo, S., De Blas, G., Redondo, C., Garcia Villanueva, M., Orensanz L. Transthyretin tyr77 familial amyloid polyneuropathy: a clinicopathological study of a large kindred. *Muscle Nerve.* 1998;21:1478–95.
104. Mariani L-L, Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Signate A, Ducot B, et al. Genotype–phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol.* 2015;78:901–16.
105. Ueno S, Uemichi T, Yorifuji S, Tarui S. A novel variant of transthyretin (Tyr114 to Cys) deduced from the nucleotide sequences of gene fragments from familial amyloidotic polyneuropathy in Japanese sibling cases. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;169:143–7.
106. Nishi H, Kimura A, Harada H, Hayashi Y, Nakamura M, Sasazuki T. Novel variant transthyretin gene (Ser50 to Ile) in familial cardiac amyloidosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;187:460–6.
107. Saeki Y, Ueno S, Takahashi N, Soga F, Yanagihara T. A novel mutant (transthyretin Ile-50) related to amyloid polyneuropathy Single-strand conformation polymorphism as a new genetic marker. *FEBS Lett.* 1992;308:35–7.
108. Almeida M do R, Ferlini A, Forabosco A, Gawinowicz M, Costa PP, Salvi F, et al. Two transthyretin variants (TTR Ala-49 and TTR Gln-89) in two sicilian kindreds with hereditary amyloidosis. *Hum Mutat.* 1992;1:211–5.
109. Uemichi T, Murrell JR, Zeldenrust S, Benson MD. A new mutant transthyretin (Arg 10) associated with familial amyloid polyneuropathy. *J Med Genet.* 1992;29:888–91.
110. Yasuda T, Sobue G, Doyu M, Nakazato M, Shiomi K, Yanagi T, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy with late-onset and well-preserved autonomic function: A Japanese

REFERENCIAS

- kindred with novel mutant transthyretin (Ala⁹⁷ to Gly). *J Neurol Sci.* 1994;121:97–102.
111. Ferlini A, Patrosso MC, Repetto M, Frattini A, Villa A, Fini S, et al. A new mutation (TTR Ala-47) in the transthyretin gene associated with hereditary amyloidosis. *Hum Mutat.* 1994;4:61–4.
112. Uemichi T, Gertz MA, Benson MD. Amyloid polyneuropathy in two German-American families: a new transthyretin variant (Val 107). *J Med Genet.* 1994;31:416–7.
113. Ii S, Minnerath S, Ii K, Dyck PJ, Sommer SS. Two-tiered DNA-based diagnosis of transthyretin amyloidosis reveals two novel point mutations. *Neurology.* 1991;41:893–893.
114. Jenne DE, Denzel K, Blätzinger P, Winter P, Obermaier B, Linke RP, et al. A new isoleucine substitution of Val-20 in transthyretin tetramers selectively impairs dimer-dimer contacts and causes systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci.* 1996;93:6302–7.
115. Jacobson DR, Pan T, Kyle RA, Buxbaum JN. Transthyretin ILE20, a new variant associated with late-onset cardiac amyloidosis. *Hum Mutat.* 1997;9:83–5.
116. Myers TJ, Kyle RA, Jacobson DR. Familial amyloid with a transthyretin leucine 33 mutation presenting with ascites. *Am J Hematol.* 1998;59:249–51.
117. Uemichi T, Liepnieks JJ, Benson MD. A trinucleotide deletion in the transthyretin gene (AV122) in a kindred with familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurology.* 1997;48:1667–70.
118. Munar-Qués M, Saraiva MJ, Ordeig-Calonge J, Moreira P, Pérez-Vidal R, Puig-Pujol X, et al. Familial amyloid polyneuropathy in a Spanish family with a transthyretin deletion (ΔVal 122) presenting with carpal tunnel syndrome. *Clin Genet.* 2000;58:411–2.
119. Liu Y-T, Lee Y-C, Yang C-C, Chen M-L, Lin K-P. Transthyretin Ala97Ser in Chinese-Taiwanese patients with familial amyloid polyneuropathy: Genetic studies and phenotype expression. *J Neurol Sci.* 2008;267:91–9.
120. Brett M, Persey MR, Reilly MM, Revesz T, Booth DR, Booth SE, et al. Transthyretin

REFERENCIAS

- Leu12Pro is associated with systemic, neuropathic and leptomeningeal amyloidosis. *Brain*. 1999;122:183–90.
121. Ellie E, Camou F, Vital A, Rummens C, Gâteau G, Delpech M, et al. Recurrent subarachnoid hemorrhage associated with a new transthyretin variant (Gly53Glu). *Neurology*. 2001;57:135–7.
122. Garzuly F, Wisniewski T, Brittig F, Budka H. Familial meningocerebrovascular amyloidosis, Hungarian type, with mutant transthyretin (TTR Asp18Gly). *Neurology*. 1996;47:1562–7.
123. Uitti RJ, Donat JR, Rozdilsky B, Schneider RJ, Koeppe AH. Familial Oculoleptomeningeal Amyloidosis: Report of a New Family With Unusual Features. *JAMA Neurol*. 1988;45:1118–22.
124. Goren H, Steinberg MC, Farboody GH. Familial oculoleptomeningal amyloidosis. *Brain*. 1980;103:473–95.
125. Blevins G, Macaulay R, Harder S, Fladeland D, Yamashita T, Yazaki M, et al. Oculoleptomeningeal amyloidosis in a large kindred with a new transthyretin variant Tyr69His. *Neurology*. 2003;60:1625–30.
126. Hagiwara K, Ochi H, Suzuki S, Shimizu Y, Tokuda T, Murai H, et al. Highly selective leptomeningeal amyloidosis with transthyretin variant Ala25Thr. *Neurology*. 2009;72:1358–60.
127. Moses AC, Lawlor J, Haddow J, Jackson IMD. Familial Euthyroid Hyperthyroxinemia Resulting from Increased Thyroxine Binding to Thyroxine-Binding Prealbumin. *N Engl J Med*. 1982;306:966–9.
128. Refetoff S, Marinov VS, Tunca H, Byrne MM, Sunthornthepvarakul T, Weiss RE. A new family with hyperthyroxinemia caused by transthyretin Val109 misdiagnosed as thyrotoxicosis and resistance to thyroid hormone--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3335–40.
129. Strahler JR, Rosenblum BB, Hanash SM. Identification and characterization of a human

REFERENCIAS

- transthyretin variant. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987;148:471–7.
130. Jacobson, D. R., Alves, I. L., Saraiva, M. J., Thibodeau, S. N., Buxbaum JN. Transthyretin Ser 6 gene frequency in individuals without amyloidosis. *Hum Genet*. 1995;95:308–12.
 131. Coelho, T., Choro, R., Sousa, A., Alves, I. L., Torres, M. F., Saraiva MJM. Compound heterozygotes of transthyretin Met 30 and transthyretin Met 119 are protected from the devastating effects of familial amyloid polyneuropathy. *Neuromusc Dis*. 1996;6:S20.
 132. Hammarström P, Schneider F, Kelly JW. Trans-Suppression of Misfolding in an Amyloid Disease. *Science*. 2001;293:2459–62.
 133. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40:232–9.
 134. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Hear Fail*. 2014;2:113–22.
 135. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile Systemic Amyloidosis Presenting With Heart Failure. *Arch Intern Med*. 2005;165:1425–9.
 136. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J*. 2012;164:222–8.
 137. Bergström J, Gustavsson Å, Hellman U, Sletten K, Murphy CL, Weiss DT, et al. Amyloid deposits in transthyretin-derived amyloidosis: Cleaved transthyretin is associated with distinct amyloid morphology. *J Pathol*. 2005;206:224–32.
 138. Gustafsson S, Ihse E, Henein MY, Westermark P, Lindqvist P, Suhr OB. Amyloid fibril composition as a predictor of development of cardiomyopathy after liver transplantation

REFERENCIAS

- for hereditary transthyretin amyloidosis. Transplantation. 2012;93:1017–23.
139. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide : A Staging System for Primary Systemic Amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2019;22:3751–7.
140. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30:989–95.
141. Kristen A V, Giannitsis E, Lehrke S, Hegenbart U, Konstandin M, Lindenmaier D, et al. Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. *Blood*. 2010;116:2455–61.
142. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013;121:3420–7.
143. Shawn C. Pun, MD, Heather J. Landau, MD, Elyn R. Riedel, MA, Jonathan Jordan, DO, Anthony F. Yu, MD, Hani Hassoun, MD, Carol L. Chen, Richard M. Steingart and JEL. Prognostic and added value of 2D global longitudinal strain for prediction of survival in patients with light chain (AL) amyloidosis undergoing autologous hematopoietic cell transplant. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31:64–70.
144. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017;44:1–8.
145. Ternacle J, Krapf L, Mothy D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2638–51.
146. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:793–8.
147. Castaño A, Drachman BM, Judge D MM. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to

REFERENCIAS

- stabilizer and silencer drugs. *Hear Fail Rev.* 2015;20:163–78.
148. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation.* 2015;99:1847–54.
149. Stangou AJ, Heaton ND, Hawkins PN. Transmission of Systemic Transthyretin Amyloidosis by Means of Domino Liver Transplantation. *N Engl J Med.* 2005;352:2356–2356.
150. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:109.
151. Adams A, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C, Ueda M, Kristen A, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis D. *N Engl J Med.* 2018;379:11–21.
152. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02319005>.
153. Benson MD, Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Feigenbaum H. Safety and efficacy of a TTR specific antisense oligonucleotide in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid.* 2017;24:217–23.
154. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379:22–31.
155. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6:1011–20.
156. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:1007–16.
157. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, Fontana M, Perfetto F, Seferović PM, et al. Treatment of

REFERENCIAS

- cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J*. 2019;40:3699–706.
158. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy. *JAMA*. 2013;310:2658–67.
159. Kristen A V., Lehrke S, Buss S, Mereles D, Steen H, Ehlermann P, et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: An observational report. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:805–13.
160. Ward JE, Ren R, Toraldo G, SooHoo P, Guan J, O'Hara C, et al. Doxycycline reduces fibril formation in a transgenic mouse model of AL amyloidosis. *Blood*. 2011;118:6610–7.
161. Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid*. 2012;19:34–6.
162. Wixner J, Pilebro B, Lundgren H-E, Olsson M, Anan I. Effect of doxycycline and ursodeoxycholic acid on transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24:78–9.
163. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature*. 2002;417:254–9.
164. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton S V., Lane T, Ritter JM, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med*. 2015;373:1106–14.
165. Moon JC, Liefwaard L, Ritter JM, Hutt DF, Fontana M, Richards DB, et al. Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis. *Sci Transl Med*. 2018;10:eean3128.
166. Higaki JN, Chakrabartty A, Galant NJ, Hadley KC, Hammerson B, Nijjar T, et al. Novel conformation-specific monoclonal antibodies against amyloidogenic forms of transthyretin. *Amyloid*. 2016;23:86–97.
167. Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, Bahlis NJ. Bortezomib-Containing Regimens for

REFERENCIAS

- the Treatment of Newly Diagnosed and Relapsed Amyloid Light Chain Amyloidosis: A Single-Center Experience. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2016;16:e79–84.
168. Tapan U, Seldin DC, Finn KT, Shelton A, Zeldis JB, Sanchorawaia V. Increases in B-type natriuretic peptide (BNP) during treatment with lenalidomide in AL amyloidosis. *Blood*. 2010;116:5071–2.
169. Merlini G, Palladini G. Amyloidosis: Is a cure possible? *Ann Oncol*. 2008;19:63–7.
170. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104.
171. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Associ. *Eur Heart J*. 2019;41:255–323.
172. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277–314.
173. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, Voilliot D, De Sousa C, Kacharava G, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: Results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:680–90.
174. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–91.
175. Gabet A, Juillière Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Olié V. National trends in rate of

REFERENCIAS

- patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000-2012. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:583–90.
176. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33:1750–7.
177. Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, et al. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;1214–24.
178. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93:1137–46.
179. Maggioni AP, Dahlstro U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15:808–17.
180. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27:2338–45.
181. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-preserved trial. *Lancet.* 2003;362:777–81.
182. Khan MS, Fonarow GC, Khan H, Greene SJ, Anker SD, Gheorghiade M, et al. Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Hear Fail.* 2017;4:402–8.
183. Solomon SD, McMurray JJ V, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609–20.
184. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An

REFERENCIAS

- updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35:455–69.
185. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, et al. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:98.

ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Consentimiento Informado para participar en estudio de investigación clínica

Título del estudio: Prevalencia, diagnóstico y pronóstico de la amiloidosis cardiaca por transtiretina

Promotor: Hospital Fundación Jiménez Díaz. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC).

Investigador principal: Borja Ibáñez

Equipo de investigadores: Ana Devesa Arbiol, Álvaro Aceña Navarro, Celia Rodríguez Olleros, Ana Pello, Sandra Gómez-Talavera, Elham Askari, Felipe Navarro del Amo, Gregoria Lapeña, Carlos Pardo, Rafael Jimeno, Carmen Ayuso, Rosa Riveiro.

Centro de Investigación: Hospital Fundación Jiménez Díaz.

Usted ha sido diagnosticado de insuficiencia cardiaca. En las pruebas que se le han realizado de manera rutinaria se ha observado que su corazón bombea la sangre de manera correcta y no está engrosado, por lo que la causa de la insuficiencia cardiaca es desconocida. Estos casos son habituales en la práctica clínica. Una posible causa de insuficiencia cardiaca con función contráctil del corazón preservada es la amiloidosis cardiaca. La proporción de pacientes con insuficiencia cardiaca con función contráctil preservada y sin hipertrofia que tienen amiloidosis cardiaca es desconocida. Se le pide que participe en un proyecto de investigación que pretende estudiar esta proporción.

ANEXO I CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Antes de decidir si desea participar, es importante que entienda por qué se realiza la investigación y qué efectos podrá tener participar en esta.

No dude en consultar cualquier duda al respecto.

Centro de Investigación: Hospital Fundación Jiménez Díaz.

Se le pide que participe en un proyecto de investigación. Antes de decidir si desea participar, es importante que entienda por qué se realiza la investigación y qué efectos podrá tener participar en esta.

No dude en consultar cualquier duda al respecto.

¿TENGO QUE PARTICIPAR?

Es usted quien decide si desea participar o no. Si decide participar, se le pedirá que firme este consentimiento informado, aunque podrá retirarse del estudio en cualquier momento. Si decide no participar en el estudio, su cardiólogo continuará atendiéndole como hasta ahora, sin ningún perjuicio sobre las pruebas a realizar indicadas por él.

¿EN QUÉ CONSISTE ESTE ESTUDIO?

Usted padece insuficiencia cardíaca que está siendo tratada por sus médicos. La insuficiencia cardíaca puede tener múltiples causas, entre las cuales se encuentra la amiloidosis cardíaca por transtiretina. Esta enfermedad es conocida y en caso de ser diagnosticada requiere un seguimiento y unas consideraciones médicas concretas. Hay múltiples estudios en marcha acerca de esta enfermedad y se prevé que próximamente haya tratamientos específicos para la misma. En caso de que usted fuera diagnosticado de amiloidosis cardíaca por transtiretina podría beneficiarse de alguno de estos tratamientos en el futuro.

ANEXO I CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El diagnóstico de la amiloidosis cardíaca por transtiretina se puede realizar a través de una analítica de sangre y una técnica de imagen conocida como gammagrafía.

Primero se realiza la analítica y si esta es normal se realizaría la gammagrafía. La gammagrafía es una exploración en la que se utiliza un radiotrazador, que nos permite obtener información sobre su corazón. Esta prueba está indicada en pacientes como usted y se realiza en nuestro hospital.

Para realizar la gammagrafía hay que inyectarle en vena un fármaco, el cual transportado por la sangre se unirá a algunas partes organismo al cabo de 2 ó 3 horas. Transcurrido este tiempo, le colocamos a usted frente a un aparato (gammacámara) que tomará imágenes (“fotografías”).

Esta sustancia se eliminará de su cuerpo a través de la orina, y desaparece por completo en 2-3 días.

En caso de que la analítica de sangre muestre una alteración de las proteínas de la sangre usted sería remitido al Servicio de Hematología para estudio. Si usted no tiene una enfermedad hematológica relevante podríamos continuar el estudio con la gammagrafía que hemos descrito antes. En el caso de que las proteínas de la sangre estén alteradas, y la gammagrafía sea positiva, se le propondría un estudio de las células mediante una biopsia de grasa abdominal, y en el caso de que esta no fuera concluyente se le propondría una biopsia endomiocárdica. Para ambos estudios solicitaríamos su consentimiento expreso.

Si decide participar en este estudio, incluiremos en una base de datos de investigación sus variables clínicas y analíticas anónimas, así como los resultados de la gammagrafía. Además, consultaremos periódicamente su historial médico electrónico para estudiar posibles reingresos, cambios de medicación o consultas. También le contactaremos telefónicamente cada 6 meses para hacerle un seguimiento estrecho de su situación clínica.

Debido a que en algunos casos la amiloidosis cardíaca por transtiretina está relacionada con variantes en algún gen (mutaciones genéticas), en el caso de que el estudio de gammagrafía sea positivo (sugestivo por tanto de padecer amiloidosis cardíaca), le invitaríamos a acudir a una

ANEXO I CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

consulta de investigación donde le ofreceríamos participar en un estudio genético. En dicha visita le explicaríamos en detalle en que consiste este estudio genético y le pediríamos consentimiento expreso para éste.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, RIESGOS Y MOLESTIAS POR PARTICIPAR?

Todas las pruebas que le vamos a realizar por participar en este estudio se realizan de forma habitual en pacientes con su diagnóstico clínico. Entre estas pruebas está la gammagrafía. En la realización de ésta, pueden presentarse reacciones alérgicas a los radiofármacos inyectados, pero estas ocurren con muy poca frecuencia y normalmente son suaves. La inyección del fármaco por vía venosa podría provocar una ligera molestia y enrojecimiento que se resuelven con rapidez. Siempre existe un pequeño riesgo de daño a las células o tejidos debido a la exposición a cualquier tipo de radiación, incluyendo el bajo nivel de radiación que emite el fármaco radiotrazador que se emplea en este examen.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

No se espera que haya un beneficio directo sobre usted derivado de participar en este estudio.

¿CUÁLES SERÁN LOS GASTOS SI PARTICIPO?

La participación en este estudio no supone gastos para usted. La realización de este estudio conlleva un trabajo de investigación científico por el que los profesionales que participan en el mismo no reciben compensación económica alguna.

¿QUÉ TENGO QUE HACER PARA REVOCAR EL CONSENTIMIENTO DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

En caso de que usted no quiera seguir participando en el estudio podrá hacerlo comunicándolo a alguno de los investigadores que participan en él, o bien en una de las consultas citadas o bien poniéndose en contacto por email (Ana Devesa Arbiol ana.devesa@quironsalud.es; Sandra

ANEXO I CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Gómez-talavera sandra.gomezt@quironsalud.es) o bien por teléfono con la unidad de investigación de cardiología de la Fundación Jiménez Díaz **91.550.48.00 (extensión 4879)**.

¿CÓMO SE USARÁN MIS DATOS PERSONALES? CONFIDENCIALIDAD

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/199, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y del R.D. 994/99 de Medidas y Seguridad, al firmar este consentimiento accede a que el médico, el estudio y su personal recojan y procesen los datos generados de los estudios de imagen. Se comprometen a conocer y cumplir la “Política de seguridad de la información en el ámbito de la Administración Electrónica y de los sistemas de información de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid”, publicado en la Orden 491/2013, de 27 de junio y todas las políticas, normas y procedimientos de la CSCM y/o del Hospital que emanen del citado código. Sus datos serán empleados para fines de administración y realización del estudio, investigación y análisis estadístico. La autorización del uso de sus datos del estudio no tiene una fecha de caducidad concreta, pero podrá retirarla cuando lo desee comunicándolo al médico del estudio. Sepa que los resultados del estudio pueden publicarse en la literatura médica, aunque, por supuesto, no se revelará su identidad.

En caso de tener dudas sobre el estudio póngase en contacto **por Email** con nuestros investigadores

Ana Devesa Arbiol ana.devesa@quironsalud.es

Sandra Gómez-Talavera sandra.gomezt@quironsalud.es

ANEXO I CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

O bien **por teléfono** con la unidad de investigación de cardiología de la Fundación Jiménez Díaz

91.550.48.00 (extensión 4879)

ANEXO I CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

CONSENTIMIENTO INFORMADO: ESTUDIO AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA

GENERAL

Yo,.....

...

(nombre y apellidos del paciente)

He leído y comprendo la información adjunta. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado

con:..... (nombre

y apellidos del investigador)

He leído suficiente información sobre el estudio y la comprendo. He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio, cuando quiera y sin tener que dar explicaciones.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio. Autorizo a que mis datos del estudio, sean procesados y revisados como se describe en el consentimiento.

Fecha y firma del Participante: Fecha y firma del informante:

En Madrid a , de 201_

ANEXO II: PUBLICACIONES A LAS QUE HA DADO LUGAR ESTA TESIS

1. **Ana Devesa Arbiol;** Álvaro Aceña Navarro; Ana M Pello Lázaro; Miguel Orejas Orejas; Elham Askari; Ángel; Merino; Gregoria Lapeña; Felipe Navarro; Borja Ibáñez; José Tuñón Fernández. *Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance and Transthyretin amyloidosis*. Coexistence is possible. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12:e009493. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.119.009493. 27/08/2019.

Circulation: Cardiovascular Imaging**CARDIOVASCULAR IMAGES****Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance and Transthyretin Cardiac Amyloidosis****Coexistence Is Possible****CASE DESCRIPTION**

An 85-year-old man wearing a pacemaker because of previous history of atrial flutter with paroxysmal atrioventricular block was admitted presenting with syncope. Relevant past history included hypertension, rheumatoid arthritis, and a low-risk IgG kappa monoclonal gammopathy of uncertain significance. ECG at arrival showed an atrial fibrillation with spontaneously controlled ventricular rate (Figure 1).

The pacemaker recorded multiple episodes of nonsustained ventricular tachycardia at 300 bpm. An echocardiogram showed concentric hypertrophy with enlarged atrium and mild pericardial effusion (Figure 2; Movies I through IV in the Data Supplement).

Differential diagnosis included hypertensive, hypertrophic, and infiltrative cardiomyopathies. A coronary angiography showed no stenotic lesions. A cardiac magnetic resonance imaging showed concentric left ventricular hypertrophy with maximum thickness at the septum (16 mm) with a rapid washout of gadolinium after injection. A diffuse subendocardial enhancement and interatrial septum gadolinium uptake was observed. In the presence of conduction disorders in the ECG, these data suggested an infiltrative cardiomyopathy such as cardiac amyloidosis (CA; Figure 3).

An abdominal fat biopsy and a bone marrow biopsy were negative for amyloid. A complete workup for systemic light-chain (AL) amyloidosis showed no signs of progression. Scintigraphy with 99mTc-1,1-diphosphonopropane-2,3-dicarboxylic acid (Tc-99m-DPD) showed an intense radiotracer uptake (grade 3 of Perugini) in the myocardial wall affecting both ventricles (Figure 4).

DPD scintigraphy shows an intense radiotracer uptake (grade 3 of Perugini) in the left ventricle (Figure 4). A less marked uptake is also seen in the right ventricle.

An endomyocardial biopsy was performed and showed deposition of amyloid material by Congo Red staining. Transthyretin amyloidosis (ATTR) was confirmed using immunohistochemistry (Figure 5).

A genetic study was performed to distinguish between wild-type and hereditary forms of ATTR, and results were negative for hereditary forms. At the time of writing, the patient remains asymptomatic, with cessation of ventricular tachycardia with β -blockers.

Ana Devesa-Arbiol, MD
Alvaro Aceña-Navarro, MD, PhD
Ana M. Pello-Lázaro, MD, PhD
Miguel Orejas Orejas, MD, PhD
Elham Askari, MD
Ángel Merino, MD
Gregoria Lapeña, MD
Felipe Navarro del Amo, MD, PhD
Borja Ibañez, MD, PhD
José Tuñón-Fernández, MD, PhD

Key Words: amyloid • humans
• hypertension • pathology
• radionuclide imaging

© 2019 American Heart Association, Inc.
<https://www.ahajournals.org/journal/circimaging>

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on September 1, 2019

DISCUSSION

ATTR is nowadays considered the most frequent type of CA¹; moreover, in the presence of monoclonal gammopathy of uncertain significance, AL CA should be discarded. Amyloid A amyloidosis (AA) (associated to rheumatoid arthritis) would rarely affect the heart. ECG was concordant with amyloid cardiomyopathy with the classical pattern of pseudoinfarction in precordial leads and low voltages in member leads. Echocardiography suspicion will be based on biventricular hypertrophy with speckling appearance of the myocardium, left atrial dysfunction, and signs of elevated filling pressures.² Pericardial effusion and dilated vena cava are often seen. Left ventricular hypertrophy not justified by poorly controlled arterial hypertension or by significant aortic stenosis should be grounds for complementary studies. We must rule out hypertrophic cardiomyopathy and infiltrative diseases such as CA. Differential diagnosis should be made by specific techniques such as cardiac magnetic resonance imaging (a difficulty in nulling the myocardium after gadolinium uptake and a subendocardial enhancement are characteristics of CA) and technetium-derived scintigraphy. Perugini grades of uptake in scintigraphy are 3: grade 1 (myocardial uptake is lower than bone's), grade 2 (similar uptake), and grade 3 (myocardial uptake is higher than bone's). The new algorithms for diagnosis of ATTR suggest that in the presence of clinical and compatible echocardiographic and magnetic resonance imaging findings, a radiotracer uptake grade 2 to 3 on a technetium-derived scintigraphy, in the absence of a monoclonal protein in serum or urine,

has a 100% positive predictive value for ATTR.³ However, the presence of a monoclonal protein should lead to an invasive diagnosis. It is to consider that elevated free ALs can also be seen in patients with renal dysfunction, where the K/L ratio is usually normal. Fat pad biopsy has a low yield in ATTR. Negative findings in extracardiac biopsies do not exclude a diagnosis of CA, and evidence of amyloid deposition in a myocardial biopsy is still the gold standard for diagnosis. Although this is not a risk-free technique, the result may motivate a change in the patient's prognosis and treatment. In this particular case with coexistence of ATTR with monoclonal gammopathy of uncertain significance (which occurs in 23% of cases⁴), histological study of myocardial samples was essential for the differential diagnosis between ATTR and AL. This differentiation is crucial for the prognosis because AL has a poor prognosis and may require active treatment. On the contrary, new treatments are in development for ATTR.

ARTICLE INFORMATION

The online-only Data Supplement is available with this article at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCIMAGING.119.009493>.

Correspondence

Ana Devesa Arbiol, MD, Fundación Jiménez Díaz, Avda. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid, Spain. Email adevesaarbiol@gmail.com

Affiliation

Cardiology Department, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain (A.D.-A., A.A.-N., A.M.P.-L., M.O.O., E.A., A.M., G.L., F.N., B.I., J.T.-F.). Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, Spain (B.I.).

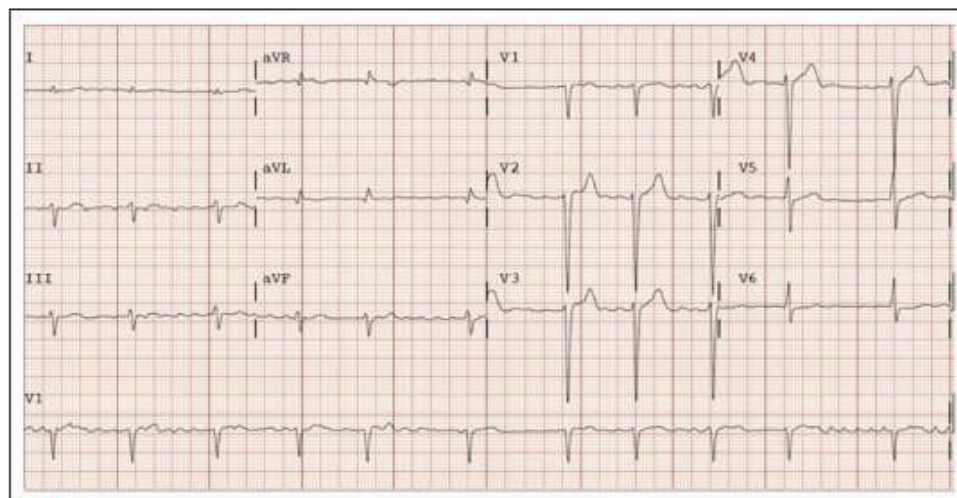


Figure 1. Electrocardiogram showing atrial fibrillation with spontaneously controlled ventricular rate with an embryonic R wave in precordial leads and low voltages in member leads.

Devesa Arbiol et al; A Combination of Imaging and Histologic Diagnosis

Acknowledgments

We acknowledge Oliver Shaw (Instituto de Investigación sanitaria (IIS) - Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain) for his assistance in editing this article.

Disclosures

None.

REFERENCES

1. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Borstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon I, García-Pavía P. Wild-type transthyretin am-

ylloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585–2594. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338

2. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126:1286–1300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915
3. Gilmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemis AW, Rezak T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Hatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404–2412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
4. Geller HI, Singh A, Minto TM, Padera R, Mitchell R, Laubach JP, Falk RH. Prevalence of monoclonal gammopathy in wild-type transthyretin amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1800–1805. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.016

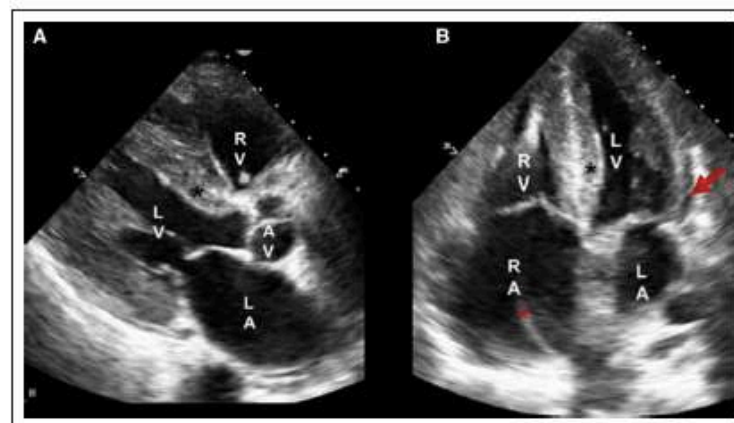


Figure 2. Transthoracic echocardiogram.

A. Long parasternal axis showing severe, asymmetrical hypertrophy, with greater values in the septum (black asterisk). **B.** Four-chamber view. The ventricular pacemaker electrode can be seen in the right atrium (red asterisk). Mild pericardial effusion is also observed (red arrow). AV indicates aortic valve; LA, left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium; and RV, right ventricle.

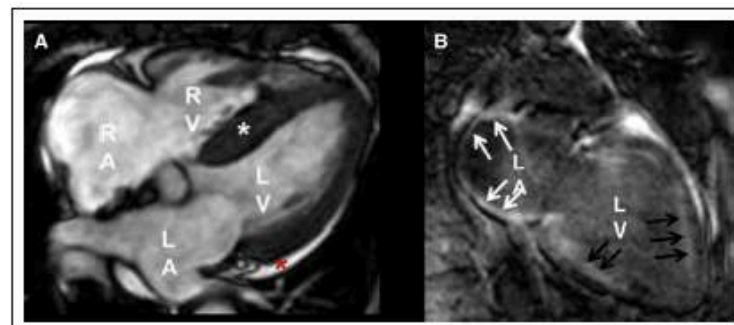


Figure 3. Cardiac magnetic resonance imaging.

A. Four-chamber view showing marked hypertrophy at the septum (white asterisk). Red asterisk shows pericardial effusion. **B.** A 2-chamber view shows late gadolinium enhancement in the atrial wall (white arrows). Black arrows show diffuse subendocardial late gadolinium enhancement in a noncoronary pattern. LA indicates left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium; and RV, right ventricle.

Circ Cardiovasc Imaging. 2019;12:e009493. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009493

September 2019 3

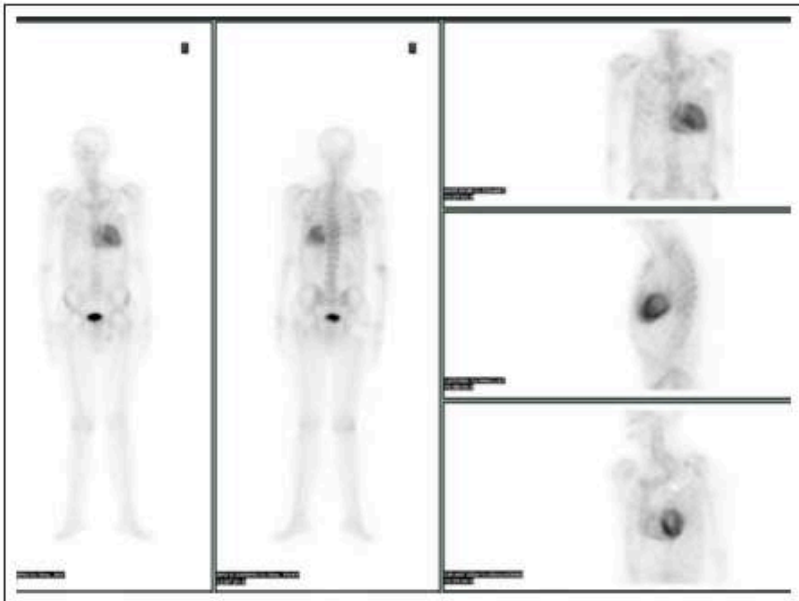


Figure 4. 99-Technetium-1,1-diphosphonopropane-2,3-dicarboxylic acid scintigraphy shows an intense radiotracer uptake (grade 3 of Perugini) in the left ventricle. A less marked uptake is also seen in the right ventricle.

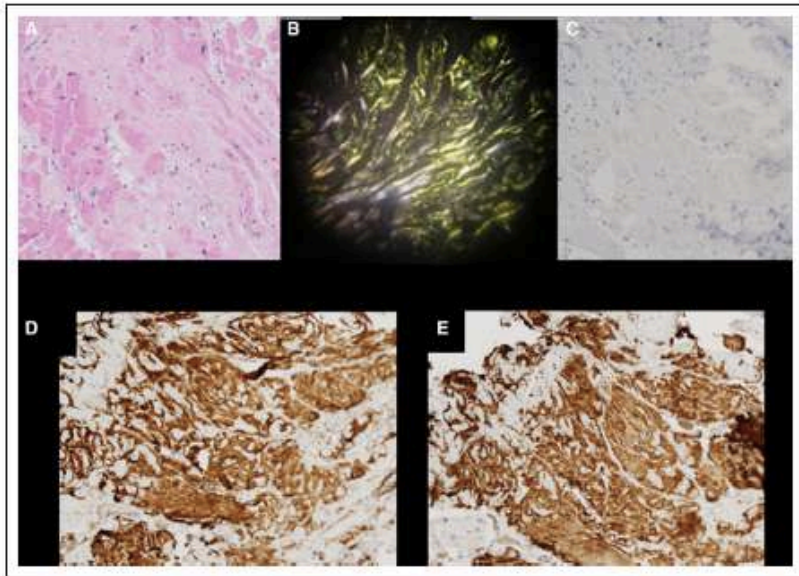


Figure 5. Histologic study. **A**, Staining with hematoxylin-eosin revealed an extracellular deposit of amorphous and homogeneous eosinophilic material between myocardial cells. **B**, Congo red stain evidencing amorphous material with green apple birefringence after the use of polarized light. **C**, Immunohistochemical staining for A-amyloid shows no expression. **D**, Immunohistochemical staining for P-amyloid shows intense expression. **E**, Immunohistochemical staining for transthyretin revealing intense and diffuse expression.

2. **Ana Devesa Arbiol**, Celia Rodríguez Olleros, Xhorxhi Kaçi, Elham Askari, Andrea Cambor, Ana María Pello Lázaro, Sandra Gómez Talavera, Juan Gómez Octavio, Gregoria Lapeña, Felipe Navarro, José Tuñón, Borja Ibáñez, Álvaro Aceña.
Prevalence and prognostic value of monoclonal gammopathy in HF patients with preserved ejection fraction. A prospective study. Cardiology Journal Ahead of Print. DOI: 10.5603/CJ.a2020.0059. Pubmed: 32329041

ONLINE FIRST

This is a provisional PDF only. Copyedited and fully formatted version will be made available soon.



CARDIOLOGY
JOURNAL

ISSN: 1897-5593

e-ISSN: 1898-018X

**Prevalence and prognostic value of monoclonal gammopathy
in heart failure patients with preserved ejection fraction: A
prospective study**

Authors: Ana Devesa Arbiol, Celia Rodríguez Olleros, Xhorxhi Kaçi, Elham Askari, Andrea Cambor Blasco, Ana María Pello Lázaro, Sandra Gómez Talavera, Juan Gómez Octavio, Gregoria Lapeña, Felipe Navarro, José Tuñón, Borja Ibáñez, Álvaro Aceña

DOI: 10.5603/CJ.a2020.0059

Article type: Original articles

Submitted: 2020-01-15

Accepted: 2020-02-18

Published online: 2020-04-17

This article has been peer reviewed and published immediately upon acceptance.
It is an open access article, which means that it can be downloaded, printed, and distributed freely,
provided the work is properly cited.

Prevalence and prognostic value of monoclonal gammopathy in heart failure patients with preserved ejection fraction: A prospective study

Running title: **Heart failure and monoclonal gammopathies**

Ana Devesa Arbiol¹, Celia Rodríguez Olleros², Xhorxhi Kaci^{1,3}, Elham Askari⁴, Andrea Cambor Blasco¹, Ana María Pello Lázaro¹, Sandra Gómez Talavera^{1,5,6}, Juan Gómez Octavio², Gregoria Lapeña⁷, Felipe Navarro^{1,6}, José Tuñón^{1,6}, Borja Ibáñez^{1,5,6}, Álvaro Aceña¹

¹Department of Cardiology, IIS-Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz – Quironsalud, Madrid, Spain

²Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz – Quironsalud, Madrid, Spain

³School of Medicine and Surgery, University of Milan, Italy

⁴Department of Hematology, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz - Quironsalud, Madrid, Spain

⁵Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, Spain

⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain

⁷Department of Nuclear Medicine, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz – Quironsalud, Madrid, Spain

Address for correspondence: Álvaro Aceña, MD, PhD, Department of Cardiology, Fundación Jiménez Díaz, Avenida Reyes Católicos, 2, Madrid, 28040, Spain, tel: (+34) 915504900, ext. 3702, fax: (+34) 915448014, e-mail: aacena@fjd.es

Abstract

Background: Heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF) and monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS) are two entities that share pathophysiological mechanisms. The aim herein, was to assess the prevalence of MGUS in patients with HFpEF and no left ventricular (LV) hypertrophy, as well as its association with a pre-specified clinical endpoint at 12 months.

Methods: The present study prospectively enrolled 69 patients admitted with HF, with ejection fraction $\geq 50\%$, and LV wall thickness < 12 mm. All patients were screened for MGUS. Clinical events were determined over a 12 month follow-up. The pre-specified composite clinical endpoint was readmission for heart failure or death.

Results: The prevalence of MGUS in this population was 13%. There were no differences in the incidence of the composite clinical endpoint between patients with and without MGUS. Multivariate analysis showed that treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs) was associated with fewer clinical events (HR: 0.153, 95% CI: 0.037–0.622, $p = 0.009$) and indicated a trend to lower risk of readmission for HF and death. Beta-blockers were associated with lower rates of the composite clinical endpoint (HR: 0.192, 95% CI: 0.05–0.736, $p = 0.016$), readmission for HF (HR: 0.272, 95% CI: 0.087–0.851, $p = 0.025$) and indicated a trend to lower mortality. Moreover, potassium serum levels > 5 mEq/L were associated with higher rates of the composite endpoint (HR: 6.074, 95% CI: 1.6–22.65, $p = 0.007$).

Conclusions: The prevalence of MGUS in patients with HFpEF without hypertrophy was 3-fold that of the general population. There was no significant correlation between clinical outcomes and the presence of MGUS. Beta-blockers and ACEIs/ARBs reduced the composite of mortality and readmissions for HF in HFpEF patients. Hyperpotassemia was related to worse prognosis.

Key words: monoclonal gammopathy, heart failure, inflammation, ACEI, ARB

Introduction

Heart failure (HF) is a clinical syndrome characterized by symptoms and signs. HF is caused by structural and/or functional cardiac abnormalities, resulting in reduced cardiac output and/or elevated intracardiac pressure at rest or during stress [1]. According to European guidelines [1] patients present HF with preserved ejection fraction (HFpEF) when left ventricular ejection fraction (LVEF) is $\geq 50\%$, with elevated levels of natriuretic peptides (B-type natriuretic peptide [BNP] > 100 pg/mL and/or N-terminal pro-BNP [NT-proBNP] > 300 pg/mL in the acute setting) and at least one additional criterion, such as relevant structural heart disease (left ventricular hypertrophy [LVH] and/or left atrial enlargement) or diastolic dysfunction. Recent diagnostic algorithms suggest some functional, morphological and biomarker-related criteria for a more accurate diagnosis of HFpEF [2].

Heart failure affects $\geq 10\%$ of > 70 -year old population and up to 50% of all cases of HF are believed to be caused by HFpEF [1, 3–5]. Its prevalence has been increasing in recent decades, related to the higher percentage of elderly individuals in the population. However, epidemiological data are difficult to acquire. One meta-analysis found a mortality rate of 12.1% during the first year [6]. A new pathophysiological model for HFpEF has been recently suggested [5], explaining it as an inflammatory disease. Typically, HFpEF patients are elderly with several inflammation-related comorbidities (i.e. diabetes, hypertension), which may explain the link between those proinflammatory entities and the presence of HFpEF.

Monoclonal gammopathies (MGs) are a group of entities associated with the proliferation of a single clone of plasma cells. MGs include conditions ranging from monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS), multiple myeloma (MM), lymphoplasmacytic lymphoma (LL), and primary amyloidosis (AL) [7,8]. Patients with MGUS present monoclonal immunoglobulin concentrations of ≤ 3 g/dL in serum; in the absence of lytic bone lesions, anemia, hypercalcemia, and kidney failure related to the proliferation of monoclonal plasma cells; and $\leq 10\%$ of plasma cells in the bone marrow [7,8]. The prevalence of MGUS is 4.22% among individuals ≥ 60 years of age in the general population [8]. Clinical relevance of MGs lies in their high prevalence and underdiagnosis, but mainly due to the risk of progression to other entities (16% at 10 years) [8]. All the diseases within the MG spectrum may show cardiac involvement, with myocardial deposits of paraprotein or its components, that generate a diastolic alteration leading to a restrictive pattern and HF [9–13]. MGs trigger a proinflammatory state [14] that could contribute to the development of diastolic alterations at a cardiac level.

Both HFpEF and MGUS are increasing in prevalence among the older population. Given the pathogenesis, both may rely on immune system activation and inflammation mechanisms [14, 15], suggesting a possible link between them.

HFpEF has been described in patients without LV hypertrophic remodeling [16] who accomplished other of the definition criteria for HFpEF [1, 2]. Patients with LVH have a high incidence of infiltrative diseases [17]. In this study it was sought to select patients without significant hypertrophy (< 12 mm), thereby with less probability to present with an infiltrative disease and try to establish a correlation between them and the presence of MGUS.

This study sought to determine whether a correlation exists between HFpEF without significant LVH and the presence of MGUS. Based on the epidemiological resemblances and a possible inflammatory process underlying both entities, it was hypothesized that MGUS could be more prevalent in cases of HFpEF than in the general population. Testing the secondary hypothesis, was an inquiry as to whether a correlation exists between the presence of MGUS and the clinical outcomes in HFpEF (composite endpoint of rehospitalization for HF and mortality, and each component of the combined endpoint).

Methods

Study design

This is an observational, prospective, single-center, and prevalence study. Only those patients who provided signed written consent were enrolled. The study was approved by Fundación Jiménez Díaz Ethics Committee.

Study population

Patients were recruited following admission to the Fundación Jiménez Díaz hospital in Madrid. All patients had a diagnosis of HFpEF (see inclusion criteria) at the time of hospitalization. The hospital database updated with patient status, test results, scans, and assessments from all hospital departments. Furthermore, the online health-care database for the entire region of Madrid was searched to determine whether patients had presented to an Emergency Department or other service and the exact date of death in cases where the patient died.

Inclusion criteria

Inclusion criteria included:

- age ≥ 18 years;
- clinical signs and/or symptoms typical of HF (such as rales and crackles at auscultation, pulmonary congestion as seen through chest X-rays, third heart sound), BNP > 100 pg/mL or NT-proBNP > 300 pg/mL at hospitalization, in full accordance with current guidelines [1];
- LVEF $\geq 50\%$ at hospitalization (evidenced in a recent echocardiogram at point of care or *in loco*);
- LV wall thickness < 12 mm at thickest point (recent echocardiogram at point of care or *in loco*).

Exclusion criteria

All patients that met any of the criteria below were excluded from the study:

- pre-existing heart condition that may explain HF (i.e. moderate to severe valvular disease, prosthetic valve, severe anemia or hyperdynamic circulation, advanced second- or third-degree atrioventricular block proven by a pathologic electrocardiogram track, etc.);
- substantial or severe comorbidity that, according to the enroller's judgement, would indicate deteriorated cardiac function;
- previous or known diagnosis of multiple myeloma, amyloidosis, or lymphoplasmacytic lymphoma;
- autoinflammatory disease or infection that could explain MG.

Enrollment, physical examination, laboratory tests, and imaging

Patients who met all inclusion and none of the exclusion criteria provided a written statement of consent, in accordance with the requirements of the local ethics committee and in adherence of Spanish law.

Upon enrollment, all patients underwent a whole-body physical examination and the following laboratory tests were performed: complete blood count, basic biochemical markers, serum proteins, protein electrophoresis test, immunofixation electrophoresis (serum and urine) and light chains (serum and urine). As mentioned in inclusion criteria, one of the criteria for the diagnosis of HF was BNP > 100 pg/mL or NT-proBNP > 300 pg/mL at hospitalization [1]. Moreover, another variable was created, “Elevated natriuretic peptides”, that was defined as levels of BNP or NT-proBNP greater than or equal to the median (BNP > 368 pg/mL or NT-proBNP > 1900 pg/mL). Demographic data, cardiovascular risk factors, clinical history, echocardiographic parameters and treatments were recorded. Enlarged left atrium (LA) was considered when LA maximum diameter in a parasternal long-axis view was ≥ 35 mm or when LA major length in an apical four-chamber view was ≥ 53 mm [18]. Diastolic function was classified as normal diastolic function, indeterminate or diastolic dysfunction [19].

When a monoclonal component was found, patients were referred to the Hematology Department, where they underwent a complete evaluation and risk stratification. MGUS was defined as present monoclonal immunoglobulin concentrations of ≤ 3 g/dL in serum, in the absence of lytic bone lesions, anemia, hypercalcemia, and kidney failure related to the proliferation of monoclonal plasma cells; and $\leq 10\%$ of plasma cells in the bone marrow [7, 8].

At 12 months, the electronic medical records were reviewed for events (hospitalization for heart failure and mortality).

Data management and processing

Two data sheets were used for data collection and analysis:

- Database #1: Excel spread sheet containing the pairings (Last name, Name, Medical record number), and the *study number* (randomized number, not related to the patient in any way or by its clinical file number, and not generated from the patient’s data).

This database was the only one containing the patients' personal data, and it contained no data related to the study or any data related to their health;

- Database #2: The *study number* was paired to all of the data retrieved and gathered from the patient. This database contained sensible information but when consulted alone, patient identification was impossible.

Once the enrollment process was complete, only the second database was used for the purpose of analysis, making the process fully anonymous and non-traceable.

All data were handled and processed in full accordance with local and European law.

Statistical analysis

Quantitative variables are displayed as medians (interquartile range). Qualitative variables appear as percentages.

To predict the endpoint at 12 months, a univariate Cox regression analysis for all variables was performed. Next, a multivariate analysis was carried out to determine whether any of the variables could independently predict major events with the variables with a p value in univariate analysis < 0.2 .

The Kaplan-Meier curves and log-rank test were used to compare time to outcome according to those variables significantly associated with a higher risk of developing the primary outcome.

Analyses were performed with SPSS 19.0 (SPSS Inc., New York). Statistical tests in which $p < 0.05$ (two-tailed) were considered significant.

Results

Study population

Two hundred nine patients admitted with HF to the Fundación Jiménez Díaz were preselected between July 17, 2017 and November 11, 2018. One hundred thirty-eight patients

were excluded (Fig. 1). Two patients were excluded of the analyses because they didn't undergo blood tests. The final number of patients analyzed was sixty-nine.

Statement of Ethics

Only patients that signed written consent for the study were enrolled. The study was approved by Fundación Jiménez Díaz Ethical Committee.

Baseline characteristics

The mean age was 83 years, with 46.4% males (Table 1). Atrial fibrillation was present in 63.8%. Other cardiovascular risk factors that can indicate underlying inflammatory mechanisms were very frequently present, such as diabetes (30.4%), dyslipidemia (56.5%) and hypertension (81.2%). Most patients were under loop diuretics (73.9%) and 50.7% were receiving angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs). Median BNP was 368 pg/mL and median NT-proBNP was 1900 pg/mL. Natriuretic peptides were elevated over the median (BNP > 368 pg/mL, NT-proBNP > 1900 pg/mL) in 59.6% of patients. Potassium levels were higher than 5 mEq/L at admission in 10.1% of the patients. Characteristics by groups (combined endpoint, rehospitalization for heart failure and mortality) are presented in Table 1A, B.

Prevalence of MGUS in the HFpEF patient cohort

The prevalence of MGUS among the patients with HFpEF and LV wall thickness < 12 mm, was 13% (n = 9) (Table 1A). There were no significant differences in the number of patients with or without MGUS by group (Table 1A, B).

Eight patients had a low risk MGUS and did not need any other complementary test; a follow-up was programmed by the Hematology Department in these patients. 1 patient did not enter into the study because of death.

Clinical events (combined endpoint, hospitalization for HF, mortality)

At 12-month follow-up, 34 (49.2%) patients had met the composite endpoint of mortality or rehospitalization for HF. 18 (26%) patients had been readmitted for HF at least once and 11 (16%) patients had died (Table 1A, B). In the group with diagnosis of MGUS, 2 (22%) of patients met the composite clinical endpoint, 1 (11.1%) patient was readmitted for HF and 1 (11.1%) patient died; versus 22 (37.5%), 17 (28.3%) and 10 (16.7%), respectively in the group without MGUS (Table 2).

Factors influencing the outcome

The single variable Cox regression was performed for each category of data with regard to the composite endpoint, readmission for HF and mortality. A multivariate Cox analysis showed that patients taking ACEIs/ARBs were less likely to present the combined clinical endpoint (hazard ratio [HR]: 0.153, 95% confidence interval [CI]: 0.037–0.622, $p = 0.009$), and had a trend to lower risk of readmission for HF (HR: 0.353, 95% CI: 0.121–1.026, $p = 0.056$) and mortality (HR: 0.275, 95% CI: 0.073–1.041, $p = 0.057$; Table 3A–C). Moreover, patients taking beta-blockers were also less likely to present the combined clinical endpoint (HR: 0.192, 95% CI 0.05–0.736, $p = 0.016$), to be readmitted for HF (HR: 0.272, 95% CI: 0.087–0.851, $p = 0.025$) and had a trend to lower risk of death (HR: 0.27, 95% CI: 0.058–1.249, $p = 0.094$; Table 3A–C). Besides, patients with potassium serum levels > 5 mEq/L at admission were more likely to present the combined clinical endpoint (HR: 6.074, 95% CI: 1.6–22.65, $p = 0.007$; Table 3A). Patients taking clopidogrel had higher risk of being readmitted for HF (HR: 7.938, 95% CI: 1.458–43.227, $p = 0.017$; Table 3B).

The Kaplan-Meier curves showed that taking betablockers resulted in lower rates of the combined clinical endpoint and readmission for HF, with a trend to lower mortality (Fig. 2A–C). ARBs/ACEIs were protective in terms of the combined clinical endpoint and had a trend to decreased rehospitalization for HF (Fig. 3A, B). Moreover, patients with potassium serum levels > 5 mEq/L at admission were more likely to present the combined endpoint when compared to those with lower potassium levels (Fig. 4).

Discussion

The prevalence of MGUS in patients with HFpEF and LV wall thickness < 12 mm was 3 times higher than that in the general population (13% vs. 4.22%). It can therefore be deduced that patients with MGUS should be assessed for HF symptoms. In future, MGUS may be incorporated into a diagnostic work-up that may include cardiac damage markers, or echocardiography [20, 21].

For the clinical endpoints, rates of readmission for HF at 12 months was 26%, which is lower than previously described, which might be related to the fact that previous studies usually include both patients with reduced and preserved ejection fraction [22]. The mortality rate of these patients was 16% at 1 year, which was slightly higher than in previous studies [22].

A correlation between outcomes and presence or absence of MGUS could not be demonstrated. Since there is no direct proof of cardiotoxicity in MGUS, MGUS may be an initial phase (as a first laboratory sign) of protein deposit disease, such as amyloidosis, or even progress into multiple myeloma. Even though amyloidosis would drastically change the outcome of any patients in the sample presenting the disease, patients were specifically selected that had an LV wall thickness < 12 mm, possibly excluding most of the amyloid patients, which usually present with LVH. Moreover, the follow-up period in this study was far too short for these entities to manifest and consequently alter the outcome of MGUS patients.

ACEIs/ARBs were related to better outcomes in terms of the combined endpoint and had a trend to lower rates of readmission for HF and mortality at 12 months. Though patients were not categorized by the New York Heart Association/American Heart Association functional class, it was deduced from these results that HFpEF patients might benefit from ACEIs/ARBs as this therapy approach would downgrade their risk stratum. These results are encouraging, especially considering that the most promising drug, sacubitril/valsartan showed no benefit when compared to valsartan in the PARAGON-HF, in HFpEF [23]. The use of ACEIs/ARB in HFpEF has been previously suggested in a recent meta-analysis [24], although single large studies failed to demonstrate this relation [25, 26].

The mechanism behind the seemingly protective action of ACEIs/ARBs remains unclear, but it may have to do with the pathophysiological mechanism of HF itself. Hypertension and cardiac remodeling play a role in the pathogenesis; moreover, the renin-

angiotensin–aldosterone axis is closely related to inflammation and its byproducts. This would justify the rationale behind such an effect, as well as the synergy. The benefits shown at short follow-up (Fig. 3A, B) draws attention to the shorter-acting mechanism of cardio-protection.

Beta-blockers showed a clear benefit in terms of the combined clinical endpoint, and in terms of readmission for heart failure, with a trend to a lower mortality. Previous studies in HFpEF patients did not show any significant effect of beta-blockers [27, 28]. However, hypotheses have been made about the mechanism of betablockers in HFpEF. Subendocardial ischemia is one of the mechanisms that has been suggested in the physiopathology of HFpEF. Beta-blockers may improve diastolic filling, enhancing relaxation, and decreasing subendocardial ischemia. Other mechanisms such as control of precipitant factors (hypertension, tachyarrhythmia) have been suggested for the role of betablockade in HFpEF.

HFpEF population is very heterogeneous; it affects elderly patients with several comorbidities (i.e. diabetes, hypertension) and different cardiac phenotypes (i.e. hypertrophic cardiomyopathy, infiltrative disease, hypertensive cardiomyopathy). Moreover, the definition of HFpEF has changed over the time, and the current European guidelines [1] define HFpEF when LVEF $\geq 50\%$, and HF with mid-range ejection fraction when LVEF is 40–49%. Some large studies have included a very heterogeneous profile of patients; for example, PARAGON-HF [23], included patients with LVEF $\geq 45\%$ and any wall thickness, and failed to show any benefit from sacubitril/valsartan in comparison with valsartan. One explanation could be that the population selected presented with different entities in the spectrum of HFpEF, and the pathophysiological mechanisms and the response to therapies might have been different in each form.

In the present study, a very selected population of patients fulfilling criteria for HFpEF were included, with an LVEF $\geq 50\%$ and with a maximal LV wall thickness of < 12 mm. In these concrete populations, the response to ACEI, ARB and beta-blockers was beneficial. The present hypothesis is that each form of HFpEF has a different profile, and a narrower approach to each entity integrating the big group of HFpEF could be useful for identifying the optimal therapy.

Interestingly, it was found that high potassium levels at entry (defined as $k > 5$ mEq/L) was a negative prognostic factor for outcome, in terms of higher readmission for HF and mortality rates. The explanation for this may be that, on the one hand, hyperpotassemia may

indicate that the patient is not receiving enough non-potassium-sparing diuretics; and on the other hand, it can also reflect a certain degree of kidney failure and has been previously associated with increases in cardiovascular and HF-related events [29].

On the other hand, patients taking clopidogrel had a higher risk of being readmitted for HF, which might be explained by more coronary artery disease and vascular disease, which might increase risk for these patients.

This study has some limitations that may explain the failure to show a correlation between the presence of MGUS and clinical outcomes in HFpEF patients. In the first place, this is an observational and unicentric study, with possible selection bias that this study design implies and the limitation to extrapolate data to the general population. Second, sample size ($n = 69$) was not large and may have limited the ability to establish a relationship between HFpEF and MGUS. However, the findings reported herein may serve as a proof-of-concept, suggesting a need to search for MGUS in patients with HFpEF. Third, longer follow-up periods and larger studies are needed to truly assess the impact of MGUS on survival and hospitalization for HF.

Conclusions

In conclusion, the prevalence of MGUS in HFpEF patients with no LVH was roughly three-fold that of an age-matched general population; thus, it may be suggested that patients with MGUS be assessed for possible HF. Though a correlation was not found between MGUS and clinical outcomes for this population of HFpEF patients, longer follow-up studies are needed to fully rule out this possibility. The use of betablockers and ACEI or ARB reduced the combined endpoint of mortality and rehospitalization for HF in this HFpEF population, which may support the use of these treatments of these patients. Higher potassium levels may be a marker of poor prognosis in this population, and closer follow-up should be considered. Further studies are needed to clarify the state-of-the-art therapy for these patients, as their prevalence increases.

Acknowledgements

We acknowledge Oliver Shaw (Instituto de Investigación sanitaria (IIS) - Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain) for his assistance in editing this article.

Funding: This work was supported by grants from Instituto de Salud Carlos III (PI19/00655), financed jointly with European Regional Development Funds (ERDF).

Conflict of interest: None declared

References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129–2200, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019; 40(40): 3297–3317, doi: 10.1093/eurheartj/ehz041, indexed in Pubmed: 31504452.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93(9): 1137–1146, doi: 10.1136/hrt.2003.025270, indexed in Pubmed: 17699180.
4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006; 355(3): 251–259, doi: 10.1056/NEJMoa052256, indexed in Pubmed: 16855265.
5. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1868–1877, doi: 10.1056/NEJMc1511175, indexed in Pubmed: 27959663.
6. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012; 33(14): 1750–1757, doi: 10.1093/eurheartj/ehr254, indexed in Pubmed: 21821849.
7. Group TIMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003; 121(5): 749–757, doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x.
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2006; 354(13): 895–903.
9. Rajkumar S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(12): e538–e548, doi: 10.1016/s1470-2045(14)70442-5.
10. Desport E, Bridoux F, Sirac C, et al. Centre national de référence pour l'amylose AL et les autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales. *Al amyloidosis*. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 54, doi: 10.1186/1750-1172-7-54, indexed in Pubmed: 22909024.
11. Sedaghat D, Zakir RM, Choe J, et al. Cardiac amyloidosis in a patient with multiple myeloma: a case report and review of literature. *J Clin Ultrasound*. 2009; 37(3): 179–184, doi: 10.1002/jcu.20552, indexed in Pubmed: 19177424.
12. Toor AA, Ramdane BA, Joseph J, et al. Cardiac nonamyloidotic immunoglobulin deposition disease. *Mod Pathol*. 2006; 19(2): 233–237, doi: 10.1038/modpathol.3800524, indexed in Pubmed: 16341150.

13. Buxbaum JN, Genega EM, Lazowski P, et al. Infiltrative nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin light chain cardiomyopathy: an underappreciated manifestation of plasma cell dyscrasias. *Cardiology*. 2000; 93(4): 220–228, doi: 10.1159/00007030, indexed in Pubmed: 11025347.
14. Bosseboeuf A, Allain-Maillet S, Mennesson N, et al. Pro-inflammatory state in monoclonal gammopathy of undetermined significance and in multiple myeloma is characterized by low sialylation of pathogen-specific and other monoclonal immunoglobulins. *Front Immunol*. 2017; 8: 1347, doi: 10.3389/fimmu.2017.01347, indexed in Pubmed: 29098000.
15. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(4): 263–271, doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.082, indexed in Pubmed: 23684677.
16. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, et al. TOPCAT Investigators. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circ Heart Fail*. 2014; 7(1): 104–115, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000887, indexed in Pubmed: 24249049.
17. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015; 36(38): 2585–2594, doi: 10.1093/eurheartj/ehv338, indexed in Pubmed: 26224076.
18. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15(6): 680–690, doi: 10.1093/ehjci/et284, indexed in Pubmed: 24451180.
19. Naqweh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(4): 277–314, doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011, indexed in Pubmed: 27037982.
20. Bird J, Behrens J, Westin J, et al. Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum and Nordic Myeloma Study Group. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol*. 2009; 147(1): 22–42, doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07807.x, indexed in Pubmed: 19673884.
21. Goodman HJB, Wechalekar AD, Hawkins PN. Amyloidosis, not myeloma. *Br J Haematol*. 2005; 129(1): 158–9; author reply 159, doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05441.x, indexed in Pubmed: 15801970.
22. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational research programme: the heart failure pilot survey (ESC-HF pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010; 12(10): 1076–1084, doi: 10.1093/eurjhf/hfq154, indexed in Pubmed: 20805094.
23. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381(17): 1609–1620, doi: 10.1056/NEJMoa1908655, indexed in Pubmed: 31475794.
24. Khan MS, Fonarow GC, Khan H, et al. Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2017; 4(4): 402–408, doi: 10.1002/ehf2.12204, indexed in Pubmed: 28868332.
25. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006; 27(19): 2338–2345, doi: 10.1093/eurheartj/ehl250, indexed in Pubmed: 16963472.
26. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003; 362(9386): 767–771, doi: 10.1016/S0140-6736(03)14283-3, indexed in Pubmed: 13678889.
27. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005; 26(3): 215–225, doi: 10.1093/eurheartj/ehi115, indexed in Pubmed: 15642700.

28. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(23): 2150–2158, doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.046.
29. Nishihara T, Tokitsu T, Sueta D, et al. Serum Potassium and Cardiovascular Events in Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Patients. *Am J Hypertens*. 2018; 31(10): 1098–1105, doi: 10.1093/ajh/hpy101, indexed in Pubmed: 29985986.

Table 1A. Basal characteristics (total population and combined endpoint of mortality and readmission for heart failure).

| Population description | Total (n = 69) | No combined endpoint (n = 35) | Combined endpoint (n = 34) | P |
|----------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------------|-------|
| Age [years] | 83 (77–86) | 82 (77–87) | 83 (79–86) | 0.605 |
| Males | 46.4 | 51.1 | 37.5 | 0.282 |
| Diabetic | 30.4 | 31.1 | 29.2 | 0.867 |
| Smokers | 32.4 | 31.8 | 33.3 | 0.898 |
| Dyslipidemia | 56.5 | 60 | 50 | 0.426 |
| Arterial hypertension | 81.2 | 84.4 | 75 | 0.343 |
| Atrial fibrillation | 63.8 | 62.2 | 66.7 | 0.715 |
| Ischemic heart disease | 14.5 | 15.6 | 12.5 | 0.732 |
| MGUS | 13 | 15.6 | 8.3 | 0.403 |
| Medication at day 1 | | | | |
| ASA | 24.6 | 24.4 | 25 | 0.959 |
| Anticoagulation | 63.8 | 64.4 | 62.5 | 0.873 |
| Clopidogrel | 4.4 | 2.2 | 8.3 | 0.276 |
| ACEIs or ARBs | 50.7 | 60 | 33.3 | 0.038 |
| Beta-blockers | 43.5 | 53.3 | 25 | 0.027 |
| CCB | 17.4 | 15.6 | 20.8 | 0.583 |
| Thiazide diuretics | 18.8 | 13.3 | 29.2 | 0.117 |
| Loop diuretics | 73.9 | 75.6 | 70.8 | 0.427 |
| MRA | 14.5 | 8.9 | 25 | 0.081 |

ANEXO II PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS

| | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Digoxin | 8.7 | 6.7 | 12.5 | 0.420 |
| Statins | 52.2 | 57.8 | 41.7 | 0.204 |
| Antiarrhythmics | 7.2 | 6.7 | 8.3 | 0.8 |
| Laboratory values | | | | |
| Albumin levels [g/dL] | 4.00 (3.75–4) | 4.00 (3.5–4) | 4.00 (4–4) | 1 |
| Total protein count [g/dL] | 6.5 (6–7.07) | 6.7 (6.1–7.125) | 6.3 (5.7–7.07) | 0.370 |
| Creatinine [mg/dL] | 1.1 (0.8–1.377) | 1.1 (0.8–1.33) | 1.08 (0.8–1.57) | 0.446 |
| eGFR [mL/min] | 56.9 (46.4–74) | 57 (48–77.9) | 56.4 (37.5–68.1) | 0.205 |
| Glycaemia [mg/dL] | 104 (88.5–27) | 105 (92–123) | 101 (86.5–141) | 0.855 |
| Hemoglobin [g/dL] | 12.2 (11.1–13.15) | 12.2 (11.3–13) | 11.9 (10.9–13.5) | 0.806 |
| Platelet count [n/mm ³] | 208 000 (174000–279500) | 215000 (174000–290500) | 192000 (171250–242250) | 0.453 |
| WBC count [n/mm ³] | 6930 (5770–8975) | 7000 (6000–9150) | 6425 (5700–8395) | 0.326 |
| Segmented neutrophils [%] | 67.5 (61.7–74) | 67 (61–74) | 67.9 (62–81) | 0.469 |
| Sodium [mEq/L] | 139 (136–141) | 139 (136–142) | 139 (135–141) | 0.519 |
| Potassium [mEq/L] | 4.2 (3.8–4.55) | 4.2 (3.7–4.3) | 4.2 (4–4.7) | 0.225 |
| NT-proBNP [pg/mL] | 1900 (1096–2960) | 1600 (894–2628) | 3140 (2200–9990) | 0.121 |
| BNP [pg/mL] | 368 (130–885) | 218 (112–495) | 595 (400.5–1128) | 0.003 |
| Potassium > 5 mEq/L | 10.1 | 4.4 | 20.8 | 0.049 |
| Natriuretic peptides over the median† | 59.6 | 51.2 | 81.3 | 0.047 |
| Echocardiographic values | | | | |
| Ejection fraction | 60 (55–60) | 60 (55–60) | 60 (51–63.7) | 0.742 |
| LA (PLA) [mm] | 41 (36–45) | 41 (37–45) | 41 (36–45) | 0.354 |
| LA (AFC) [mm] | 59 (53–63.5) | 59 (55–63) | 58 (50–65) | 0.414 |

| | | | | |
|--|------|------|------|-------|
| LA dilatation | 88.4 | 86.7 | 91.7 | 0.54 |
| Diastolic dysfunction or non-evaluable | 98.6 | 97.3 | 100 | 0.282 |

Values are median (interquartile range) or percentages. †Natriuretic peptides over the median were defined as NT-proBNP levels > 1900 pg/mL or BNP > 368 pg/mL.

ACEIs — angiotensin converter enzyme inhibitors; AFC — apical four chamber; ARBs — angiotensin II receptor blockers; ASA — acetylsalicylic acid; BNP — B-type natriuretic peptide; CCB — calcium channel blockers; eGFR — estimated glomerular filtration rate; LA — left atrium; MGUS — monoclonal gammopathy uncertain significance; MRA — mineral corticoid receptor antagonists; NT-proBNP — N-terminal pro-BNP; PLA — parasternal long axis; WBC — white blood cell

Table 1B. Basal characteristics (readmission for heart failure [HF] and mortality).

| Population description | Readmission for HF (n = 18) | No readmission for HF (n = 51) | P | Mortality (n = 11) | No mortality (n = 58) | P |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------|--------------------|-----------------------|-------|
| Age [years] | 83.5 (81.8–87.2) | 81 (77–86) | 0.108 | 82 (77–86) | 83 (77–87) | 0.693 |
| Males | 33.3 | 51 | 0.201 | 36.4 | 48.3 | 0.470 |
| Diabetic | 27.8 | 31.4 | 0.776 | 18.2 | 32.8 | 0.344 |
| Smokers | 27.8 | 33.3 | 0.629 | 36.4 | 31 | 0.756 |
| Dyslipidemia | 44.4 | 60.8 | 0.233 | 54.5 | 56.9 | 0.885 |
| Arterial hypertension | 77.8 | 82.4 | 0.670 | 63.6 | 84.5 | 0.117 |
| Atrial fibrillation | 72.2 | 60.8 | 0.388 | 54.5 | 65.5 | 0.49 |
| Ischemic heart disease | 5.6 | 17.6 | 0.237 | 18.2 | 13.8 | 0.706 |
| MGUS | 5.6 | 15.7 | 0.295 | 9.1 | 13.8 | 0.674 |
| Medication at day 1 | | | | | | |
| ASA | 16.7 | 27.5 | 0.366 | 27.3 | 24.1 | 0.825 |
| Anticoagulation | 72.2 | 60.8 | 0.388 | 54.5 | 65.5 | 0.490 |
| Clopidogrel | 11.1 | 2 | 0.15 | 9.1 | 3.4 | 0.426 |
| ACEIs or ARBs | 38.9 | 54.9 | 0.246 | 27.3 | 55.2 | 0.102 |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------|-------|------------------------|------------------------|-------|
| Beta-blockers | 22.2 | 51 | 0.041 | 18.2 | 48.3 | 0.082 |
| CCB | 22.2 | 15.7 | 0.531 | 9.1 | 19 | 0.440 |
| Thiazide diuretics | 22.2 | 17.6 | 0.67 | 36.4 | 15.5 | 0.117 |
| Loop diuretics | 66.7 | 76.5 | 0.275 | 81.8 | 72.4 | 0.691 |
| MRA | 22.2 | 11.8 | 0.286 | 27.3 | 12.1 | 0.202 |
| Digoxin | 16.7 | 5.9 | 0.18 | 0 | 10.3 | 0.999 |
| Statins | 38.9 | 56.9 | 0.194 | 45.5 | 53.4 | 0.627 |
| Antiarrhythmics | 11.1 | 5.9 | 0.469 | 0 | 8.6 | 0.999 |
| Laboratory values | | | | | | |
| Albumin levels [g/dL] | 4 (4–4) | 4.00 (3.5–4) | 1 | 4 (4–4) | 4 (3.75–4) | 1 |
| Total protein count [g/dL] | 6.3 (5.6–7) | 6.7 (6.1–7.2) | 0.220 | 6.4 (5.7–7.7) | 6.5 (6.05–6.9) | 0.908 |
| Creatinine [mg/dL] | 1.05 (0.8–1.32) | 1.1 (0.8–1.37) | 0.967 | 1.19 (0.8–1.7) | 1.07 (0.8–1.3) | 0.321 |
| eGFR [mL/min] | 56.9 (47–68.1) | 56.9 (45–76) | 0.481 | 51 (37–68.1) | 57 (48–74.5) | 0.235 |
| Glycaemia [mg/dL] | 95 (82.2–143) | 107 (92–124) | 0.280 | 97 (80–122) | 104.5 (91.7–130.2) | 0.354 |
| Hemoglobin [g/dL] | 11.8 (10.9–3.6) | 12.2 (11.2–13.1) | 0.722 | 11. (10.9–14) | 12.2 (11.2–13.1) | 0.426 |
| Platelet count [n/mm ³] | 192000 (168500–8750) | 215000 (173000–296000) | 0.328 | 185000 (170000–246000) | 213500 (174500–282750) | 0.566 |
| WBC count [n/mm ³] | 6425 (4955–7945) | 7000 (5960–9410) | 0.176 | 5900 (5740–9690) | 7000 (5917–8962) | 0.363 |
| Segmented neutrophils [%] | 67.9 (60.5–84.3) | 67 (62–73) | 0.448 | 67.1 (61.3–73) | 67.9 (61.8–75.5) | 0.87 |
| Sodium [mEq/L] | 139.5 (136–141) | 139 (136–141) | 0.896 | 137 (135–140) | 136 (139–141) | 0.361 |
| Potassium [mEq/L] | 4.3 (3.9–4.9) | 4.2 (3.7–4.3) | 0.166 | 4.2 (4–4.6) | 4.1 (3.7–4.5) | 0.616 |

| | | | | | | |
|--|------------------|------------------|-------|-----------------------|-----------------------|-------|
| NT-proBNP [pg/mL] | 2350 (1271–2980) | 1900 (1074–3310) | 0.748 | 6915 (1681.5–22897.5) | 1900 (1074–2635) | 0.113 |
| BNP [pg/mL] | 595 (292–1000) | 262 (1129–730) | 0.147 | 522.5(338–1464.5) | 281.5 (129.75–781.75) | 0.197 |
| Potassium > 5 mEq/L | 22.2 | 5.9 | 0.064 | 9.1 | 10.3 | 0.9 |
| Natriuretic peptides over the median† | 75 | 55.6 | 0.231 | 71.4 | 58 | 0.5 |
| Echocardiographic values | | | | | | |
| Ejection fraction | 60 (58.5–60) | 60 (55–60) | 0.305 | 60 (50–65) | 60 (55–60) | 0.993 |
| LA (PLA) [mm] | 41.5 (36–46.7) | 41 (36.2–44.7) | 0.64 | 38(33–42.5) | 42 (37–45.5) | 0.207 |
| LA (AFC) [mm] | 59 (50.7–69.5) | 59 (54–62) | 0.633 | 57 (50–60) | 60 (54.7–65) | 0.083 |
| Left atrium dilatation | 94.4 | 86.3 | 0.369 | 81.8 | 89.7 | 0.463 |
| Diastolic dysfunction or non-evaluable | 100 | 98 | 0.355 | 100 | 98.3 | 0.205 |

Values are median (interquartile range) or percentages. †Natriuretic peptides over the median were defined as NT-proBNP levels > 1900 pg/mL or BNP > 368 pg/mL.

ACEIs — angiotensin converter enzyme inhibitors; AFC — apical four chamber; ARBs — angiotensin II receptor blockers; ASA — acetylsalicylic acid; BNP — B-type natriuretic peptide; CCB — calcium channel blockers; eGFR — estimated glomerular filtration rate; LA — left atrium; MGUS — monoclonal gammopathy uncertain significance; MRA — mineral corticoid receptor antagonists; NT-proBNP — N-terminal pro-BNP; PLA —parasternal long axis; WBC — white blood cell

Table 2. Outcomes by group (presence or absence monoclonal gammopathy of uncertain significance [MGUS])

| | MGUS (n = 9) | No MGUS (n = 60) | P |
|--------------------|--------------|------------------|-------|
| Composite endpoint | 2 (22.2%) | 22 (36.7%) | 0.403 |
| Admission for HF | 1 (11.1%) | 17 (28.3%) | 0.295 |

| | | | |
|-----------|-----------|------------|-------|
| Mortality | 1 (11.1%) | 10 (16.7%) | 0.674 |
|-----------|-----------|------------|-------|

Values are number of patients and percentages. HF — heart failure

Table 3A. Multivariate Cox regression for combined endpoint (admission for heart failure and mortality)

| Variable | Hazard ratio | 95% confidence interval | P (multivariate) |
|---------------------|--------------|-------------------------|------------------|
| ACEIs or ARBs | 0.153 | 0.037–0.622 | 0.009 |
| Beta-blockers | 0.192 | 0.05–0.736 | 0.016 |
| Potassium > 5 mEq/L | 6.074 | 1.6–22.65 | 0.007 |

ACEIs — angiotensin converter enzyme inhibitors; ARBs — angiotensin II receptor blockers

Table 3B. Multivariate Cox regression for admission for heart failure.

| Variable | Hazard ratio | 95% confidence interval | P (multivariate) |
|---------------|--------------|-------------------------|------------------|
| ACEIs or ARBs | 0.353 | 0.121–1.026 | 0.056 |
| Beta-blockers | 0.272 | 0.087–0.851 | 0.025 |
| Clopidogrel | 7.938 | 1.458–43.227 | 0.017 |

ACEIs — angiotensin converter enzyme inhibitors; ARBs — angiotensin II receptor blockers

Table 3C. Uni- and multivariate Cox regression for admission for mortality.

| Variable | Hazard ratio | 95% confidence interval | P (multivariate) |
|---------------|--------------|-------------------------|------------------|
| ACEIs or ARBs | 0.275 | 0.073–1.041 | 0.057 |
| Beta-blockers | 0.27 | 0.058–1.249 | 0.094 |

ACEIs — angiotensin converter enzyme inhibitors; ARBs — angiotensin II receptor blockers

Figure 1. The recruiting and enrollment process; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; DPLD — diffuse parenchymal lung disease; PTE — pulmonary thromboembolism.

Figure 2. Kaplan-Meier curves comparing patients taking beta-blockers with patients not taking beta-blockers; A. Time to composite endpoint; B. Time to rehospitalization for heart failure; C. Time to death.

Figure 3. Kaplan Meier curves comparing patients taking angiotensin converter enzyme inhibitors (ACEIs)/angiotensin II receptor blockers (ARBs) with patients not taking ACEI/ARB; A. Time to composite endpoint; B. Time to re-hospitalization for heart failure.

Figure 4. Kaplan-Meier curves comparing patients with potassium levels > 5 mEq/L with patients with potassium levels < 5 mEq/L by the time to the composite clinical endpoint.